Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · L. BREITENECKER-WIEN
J. DANTIN-GALLEGO-MADRID · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM
L. J. GOLDWATER-NEW YORK · L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN
A. GRUT-KOPENHAGEN · ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-BADEN-BADEN
D. KARAJOVIĆ-BELGRAD · B. KESIĆ-ZAGREB · A. KHAUM-WIEN · H. KITA-TOKYO
F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER · F. LANG-LUZERN
A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON · E. R. A. MEREWETHER-LONDON · L. NORO-HELSINKI
G. C. SMITH-SYDNEY · T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

18. BAND, 4. HEFT

MIT 24 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 9. MAI 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.

Preis DM 31.60

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7 bis 12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Rediglert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. h. c. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Ministerialrat, München 13, Winzererstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg	**Berlin-Wilmersdorf**
Neuenheimer Landstraße 28—30	Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 2 79 01	Fernsprecher 83 03 01
Fernschreiber 04-61 723	Fernschreiber 01-83 319

18. Band — **Inhaltsverzeichnis** — **4. Heft**

Seite

REJSEK, K., M. NAVRÁTIL und J. GLÜCKSMANN, Zur Frage des Lungenemphysems bei Blasinstrumentenspielern. Mit 2 Textabbildungen 343

OTTO, H., Über Pneumokoniosen durch Erdfarben, insbesondere über Ockerlungen. Mit 3 Textabbildungen 349

MUYSERS, K., F. SIEHOFF, G. WORTH und L. GASTHAUS, Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem. I. Mitteilung. Das Verhalten der Gase im arteriellen Blut 358

SOUČEK, B., Retention und Ausscheidung von Methylchlorid und Tetrachlorkohlenstoff bei Ratten. Mit 1 Textabbildung 370

RÓZSAHEGYI, I., und B. GÖMÖRI, Otologische Untersuchungen bei Caissonarbeitern 384

LINK, R., Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste beim beruflichen malignen Harnblasentumor 394

BAADER, E. W., Aminoberufskrebse bei Färbern 410

BECKENKAMP, H., Silikose bei Feuerungsstein-Schneidern. Vergleichende arbeitsmedizinische Untersuchungen in vier saarländischen Eisenhüttenwerken. Mit 1 Textabbildung 416

IRMSCHER, G., und G. SCHULZ, Experimentelle Silikose bei Ratten nach einseitiger Phrenicusexhairese. Mit 11 Textabbildungen 422

TÖPPICH-STRAUB, D., und H. MINDEN, Serumfermentbestimmungen bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Mit 5 Textabbildungen 442

SCHRÖTER, G., und G. SCHULZ, Untersuchungen über die Dupuytrensche Kontraktur bei Bierfahrern. Mit 1 Textabbildung 458

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 343—348 (1961)

Aus der Klinik für Berufskrankheiten der medizinischen Fakultät in Prag,
dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten in Prag
und dem Ambulatorium des Nationaltheaters

Zur Frage des Lungenemphysems bei Blasinstrumentenspielern

Von

KAREL REJSEK, MIROSLAV NAVRÁTIL und JOSEF GLÜCKSMANN, Prag

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Dezember 1960)

In einer Reihe von Lehrbüchern und Monographien findet man Angaben darüber, daß langfristiges Spielen auf Blasinstrumenten zur Bildung eines Emphysems führt. Es handelt sich um Berichte, die von pathologischen Anatomen aus dem vorigen Jahrhundert übernommen wurden. Diese Frage wurde von FISCHER sowie von JAGIČ und LIPINER klinisch überprüft. Andere klinische Arbeiten über dieses Thema haben wir nicht gefunden. Diese beiden Arbeiten widerlegen die Existenz eines häufigen Vorkommens von Lungenemphysem, das in diesem Falle eine Berufskrankheit wäre. Wir wurden mit der Prüfung dieser Angaben von dem Gesichtspunkt neuer Statistiken (MOTLEY und WYSS) und modernerer Funktionsuntersuchungsmethoden [NAVRÁTIL (1) und KADLEC] beauftragt. An diese Arbeit konnten wir auch deswegen herantreten, weil in Prag große Orchester konzentriert sind, so daß die Anzahl der von uns untersuchten Personen die Zahlen in den angegebenen Arbeiten weit übersteigt.

Arbeitsmethodik

Wir erfaßten im ganzen 88 Mitglieder der Orchester des Nationaltheaters, Smetanatheaters und der Tschechischen Philharmonie. Alle Personen wurden eingehend klinisch und röntgenologisch untersucht, und es wurden bei den meisten auch Elektrokardiogramme abgenommen. Bei 84 Musikern wurde die Messung der Residualluft nach der Modifikation von NAVRÁTIL (1) durchgeführt und die mechanische Ventilation durch den Atemstoßtest nach KADLEC und VYSKOČIL mit Wertung nach NAVRÁTIL (2) untersucht.

Wir gingen daran, mit unseren neuen Methoden die intraoralen Druckverhältnisse beim Spiel der Blasinstrumente zu messen. Die gewonnenen Werte sind relativ, in manchen Fällen nur annähernd, und bei einigen Instrumenten konnte die Messung überhaupt nicht durchgeführt werden. Es wurde hierzu eine geschliffene Lumbalnadel, die durch die Mundecke eingeführt wurde, benutzt. Diese Nadel war durch einen Schlauch mit einem Quecksilbermanometer verbunden.

Untersuchungsergebnisse

Es wäre unrichtig, im Hinblick auf das klinische Bild die Bläser für eine homogene Gruppe zu halten. Die Gründe hierfür sind weder durch

das Alter noch durch die Dauer der Belastung gegeben, sondern durch die Technik des Spielens, d. h. die Mechanik des schulgerechten Atmens. Nach dem Kriterium der Atemtechnik können die Bläser in 3 Gruppen eingeteilt werden:

1. Blechinstrumente (Posaune, Waldhorn, Trompete, Tuba).
2. Holzinstrumente (Klarinette, Oboe, Fagott und Kontrafagott).
3. Eine besondere Gruppe bilden Flöte und Pikkoloflöte.

Die untersuchten Personen spielten folgende Instrumente:

Tabelle 1

Gruppe	Instrument	Anzahl	Gruppe	Instrument	Anzahl
I	Posaune	13	II	Klarinette	11
	Waldhorn	17		Oboe	11
	Trompete	12		Fagott	9
	Tuba	4	III	Flöte und Pikkoloflöte	10

Die Mechanik des Atmens ist bei diesen Instrumenten folgende:

Erste Gruppe. Blechinstrumente. Die Exspiration hat ausgesprochenen Zwerchfellcharakter, wie durch Beobachtung des Brustkorbs und skiaskopisch während des Spielens festgestellt wurde. Die Belastung der einzelnen Instrumente ist verschieden, je nach der Komposition; die Spieldauer des Waldhorns pflegt die längste zu sein.

Zweite Gruppe. Holzinstrumente. Beim Spielen stellt der Musiker das Zwerchfell in Inspirationslage ein, aber die Exstirpation erfolgt rein costal. Es entsteht ein leichtes Volumen pulmonum auctum, das als Tonresonator dient. Bei Instrumenten mit einem sog. Rohrblatt, d. h. Fagott und Oboe, wird die Luft in ein enges Röhrchen gegen einen beträchtlichen Widerstand ausgeatmet. Bei der Klarinette gibt es keinen derartigen Widerstand. Die zeitliche Belastung der Spieler ist entschieden größer als bei Blechinstrumenten.

Dritte Gruppe. Es handelt sich — wie bereits erwähnt — um Flöte und Pikkoloflöte. Das Zwerchfell weist große Lageveränderungen auf, der Spieler atmet jedoch gleichzeitig mit dem oberen Teil des Brustkorbs. Die Ausatmung bei langen Kantilenen erfolgt auch mit Hilfe der Auxiliärmuskulatur. Ausgeatmet wird durch die verengte Öffnung der Lippen. Der Luftverbrauch ist groß, der Luftwiderstand klein, und Kantilenen sind zumeist lang. Am Schluß einer langen Kantilene tritt die verstärkte Füllung der Halsvenen klar hervor.

In der Tabelle 2 führen wir die Ergebnisse der intraoralen Druckmessungen beim Spielen an. Die Messung wurde doppelt (bei 2 Spielern des gleichen Instrumentes) durchgeführt. Diese Ergebnisse sind mit einer gewissen Reserve zu werten, weil sich bei der Messung während des Spielens gewisse technische Schwierigkeiten mit der eingeführten Nadel und der Zunge des Spielers ergaben.

Mit Rücksicht auf die später angeführten Ergebnisse analysieren wir die Werte nicht weiter.

Die von uns untersuchten Personen waren durchweg Berufsspieler mit Konservatoriumsausbildung, manche hatten die Meisterschule absolviert oder waren gleichzeitig Professoren des Konservatoriums.

Alter und Expositionsdauer, d. h. Spieldauer einschließlich des Studiums am Konservatorium, sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 2

Instrument	Druck in mm Hg bei		
	piano	mezzo-forte	forte
Posaune . .	20	30	40
Waldhorn .	30	40—50	60
Trompete .	20	50	140
Tuba . . .	nicht meßbare Werte		
Klarinette .	25	30	40
Oboe . . .	20	30	50
Fagott . .	20	30	50
Flöte . . .	kann infolge der Spieltechnik nicht gemessen werden		

Im ganzen stellten wir Lungenemphysem bei 5 Personen fest, wobei 3 Personen mehr als 50 Jahre alt waren. Alle hatten langjährige Bronchitis und waren starke Raucher. Bei 4 Spielern war auch das Residualvolumen vergrößert. Der 5. Spieler hatte eine langjährige bronchitische Anamnese; das Emphysem wurde durch Perkussion und Auskultation festgestellt, sein Residualvolumen jedoch war völlig normal. Diese Diskrepanz können wir uns vorläufig nicht erklären. Nimmt man das Residualvolumen als absolutes Kriterium für Emphysem, so gibt es unter den von uns Untersuchten nur 4 Emphysematiker, und zwar drei im Alter von mehr als 50 Jahren und einer unter 50 Jahren. Die Kriterien des vergrößerten Residualvolumens führen wir später an.

Tabelle 3

	Exposition					
50 Jahre . .				3→	2→	5→
40 Jahre . .			15→	13→	1→	29→
30 Jahre . .		10→	12→	2→		24→
20 Jahre . .	6→	20→	1→			27→
10 Jahre . .	3→					3→
Alter (Jahre)	20	30	40	50	60	70
Insgesamt .	9	30	28	18	3	88

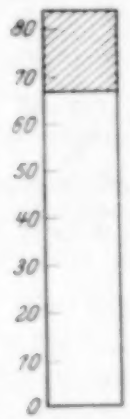

Abb. 1. Verteilung der Werte des Atemstoßtestes in der Gruppe der Bläser

Bei der Feststellung der mechanischen Ventilation nach KADLEC und VYSKOČIL mit Hilfe des Atemstoßtestes müssen wir zuerst etwas über die Werte der Vitalkapazität erwähnen. Wenn wir nach SORINSON die Werte der Vitalkapazität auf Höhe und Alter umrechnen, d. h. auf den Sollwert der Vitalkapazität, dann finden wir bei allen Untersuchten einen Durchschnittswert von ungefähr 110%. Im übrigen hatten von den 84 untersuchten Personen 67 Werte über 100% und nur 17 unter 100%. Abb. 1 zeigt die Verteilung der Werte.

In Tabelle 4 sind Nebenbefunde, die die niedrigeren Werte der Vitalkapazität erklären könnten, angeführt.

Der höchste Wert der festgestellten Vitalkapazität betrug 142% des Normalwertes.

Der Atemstoßtest ist ein Kriterium der Vitalkapazität einschließlich der Elastizität des gesamten Atmungsapparates; beide gelten dann als dynamischer Maßstab der geleisteten Arbeit. Gelegentlich der Ausführungen über die Methodik haben wir die Ergebnisse nach dem Index sec. von NAVRÁTIL (2) bewertet. Bei dieser Bewertung

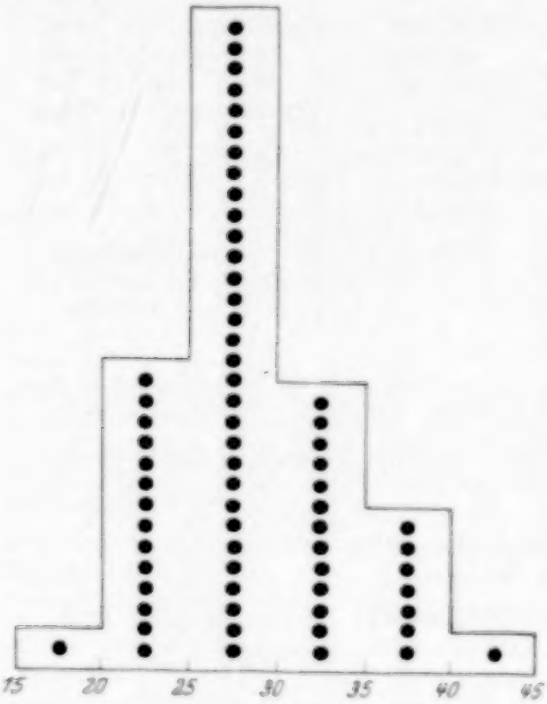

Abb. 2. Verteilung der Residualluftwerte in der Gruppe der Bläser mit der Vitalkapazität über 100% des Sollwertes

Tabelle 4

Befund	Zahl der Untersuchten
Fettsucht	5
Herabgesetzte Zwerchfellbeweglichkeit	4
Residualluft über 40% der gesamten Kapazität . .	3
Stärkere Raucher	3
Adhäsive Pleuritis . . .	1
Ohne Befund	1
Insgesamt	17

Tabelle 5

Pathologischer Befund	Normaler Befund	Abnormaler Befund
19	8	57

fanden wir Veränderungen in negativem Sinne bei 19 Personen. Bei 8 Personen hielt sich der Index in den Grenzen der Norm. Bei 57 Personen dagegen überschritt der Befund die Norm. Die Grenze der Norm beim Navrátilschen Index liegt zwischen den Werten 6 und 8. Die Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Werte.

Die abnormalen Werte lassen auf eine professionelle Schulung der Ausatmung, wie dies bei Sängern oder Glasbläsern bekannt ist, schließen. Vor allem macht sich diese Schulung bei zunehmendem Alter geltend, wie dies aus Tabelle 6 hervorgeht.

Eine prozentuelle Wiedergabe wäre übersichtlicher, aber mit Rücksicht darauf, daß es sich doch nur um kleine Gruppen handelt, wäre dies irreführend.

Vielleicht wäre es angezeigt, die abnormal guten Werte auch mit denen für die niedrige Residualluft zu vergleichen. Aber eine derartige

Wertung ist vom physiologischen Standpunkt bisher noch nicht durchgeführt worden. Wir bemerken nur, daß die Grenze der normalen und der pathologischen Residualluft im Verhältnis zur gesamten Kapazität bei 35% angenommen wird. Bei Berücksichtigung der physiologischen Abweichungen und der methodischen Fehler wenden wir einen strengeren Maßstab an, d. h., wir erhöhen die obere Grenze der Norm und betrachten als erhöhte Werte diejenigen, die 40% übersteigen; dies ist $N + 3\sigma$ wie NAVRÁTIL (3) dies an einer genügend großen Anzahl von normalen Personen festgestellt hat. Abb. 2 zeigt die Verteilung der Residualluft bei Personen mit einer Vitalkapazität über 100%. Hier zeigt sich eine Asymmetrie mit Vorwiegen der kleinen Werte der Residualluft. Unter 20% sinken die Werte nur ganz ausnahmsweise.

Tabelle 6

Alter				
20—30	31—40	41—50	51—60	über 60 Jahre
6	26	15	9	1

Anderseits ist zu beachten, daß bei den Emphysematikern der untersuchten Gruppe der maximale Wert nur 44,7% betrug. Das ist nur eine unwesentliche Erhöhung, da wir bei anderen Emphysematikern Werte bis zu 60% und höher finden.

Zusammenfassung

Diese Arbeit, in ihrer Art die dritte in der Weltliteratur, stützt sich auf das bisher reichhaltigste Material und kommt zu den gleichen Schlußfolgerungen wie die beiden früheren Arbeiten. Bei Bläsern wurde kein häufigeres Auftreten von Lungenemphysem festgestellt als bei der übrigen Bevölkerung derselben Altersgruppen, wie wir durch Berechnung festgestellt haben. Man kann also überhaupt nicht von professionellem Emphysem bei diesem Berufe sprechen. Findet man bei diesen Musikern ein Emphysem, so handelt es sich um ein sekundäres, gewöhnlich bei chronischer Bronchitis. Die aus den alten Arbeiten pathologischer Anatomen übernommene Behauptung muß daher korrigiert werden ebenso wie die unkritisch in einigen klinischen Lehrbüchern übernommenen Angaben. Aus unserer Arbeit ebenso wie aus den Arbeiten von FISCHER, JAGIČ und LIPINER folgt, daß der erhöhte intrathorakale Druck allein kein pathogenes Moment der Entwicklung von Lungenemphysem darstellt. Anderseits folgt aus der großen Zahl abnormaler Vitalkapazitäten und damit auch aus der übermäßigen Zahl abnormaler Indices nach NAVRÁTIL, daß eine geschulte Atmung im Gegenteil zu einer abnormalen Fähigkeit des Atemmechanismus und sogar zur Verhütung des Emphysems führt, was auch andere Autoren bereits bewiesen haben (REJSEK und REJSKOVÁ).

Literatur

Fischer, M.: Thoraxanomalien. Berlin 1906.

Jagić, N., u. J. Lipiner: Lunge und Atmung bei Bläsern. Wien. klin. Wschr. **32**, 26 (1919).

Kadlec, K., u. J. Vyskočil: Atemstoßtest, seine Bedeutung bei Untersuchungen der im Staub arbeitenden Personen. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **2**, 348 (1950).

Motley, H. L.: Pulmonary emphysema. Chest Dis. **29**, 292 (1956).

Navrátil, M., V. Křeček u. L. Cvachová: (1) Bestimmung des Residualvolumens durch offenen Kreislauf und interferometrische Analyse des ausgeatmeten Stickstoffes. [Tschechisch.] Čas. Lék. čes. **97**, 782 (1958).

— (2) Untersuchung der mechanischen Ventilation. I. u. II. Pracov. Lék. **10**, 233 (1958).

— (3) Bestimmung des Residualvolumens und seine Bedeutung in der Atmungspathophysiologie. Diss. Prag 1960.

Rejsek, K., V. Křeček u. L. Cvachová: Doppelte Untersuchungen der Lungenventilation. [Tscheschisch.) Pracov. Lék. **4**, 207 (1952).

Rejsková, M.: Behandlung der Ventilationsstörungen bei Silikose durch körperliche Übungen. [Tscheschich.] Univ. Carol. Suppl. **2**, 259 (1956).

Sorinson, S. N.: Zur Bewertung der Atmung im Sinne von Sollwerten der Vitalkapazität und AGW. [Russisch.] Ter. Arh. **30**, 417 (1958).

Wyss, F.: Das Lungenemphysem. Praxis **46**, 622 (1957).

Prof. Dr. Karel Rejsek,
Dr. Miroslav Navrátil und Dr. Josef Glücksmann,
Praha-Nové město (ČSSR), Vyšehradská 49

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 349—357 (1961)

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses Köthen-Anhalt
(Chefarzt: Dr. med. Hans Otto)

Über Pneumokoniosen durch Erdfarben, insbesondere über Ockerlungen

Von

H. Otto, Köthen

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Januar 1961)

Seit 1939 interessierten sich die Arbeitsmediziner auch für die Frage der Pneumokoniosen durch Erzeugung von Erdfarben, die Kieselsäure enthalten. Die ersten Hinweise gaben damals Ehrhardt, Hagen und Otto.

Namentlich von Hagen stammen die Mitteilungen über den verschiedenen Kieselsäuregehalt der in der Industrie hergestellten und verwendeten Farben, von denen SiO_2 z. B. in Asbestinen, Eisenoxydrot, in Persischrot und Oxydbraun enthalten ist. In Graphit, Kaolin, Schiefermehl, Kieselkreide, Koksschwarz, Rebschwarz, Superflos, Quarzmehl, Schwerspat, Talkum, Umbra und Ultramarin sind ebenfalls unterschiedliche Mengen an SiO_2 nachgewiesen worden, die bei Arbeitern in dieser Industrie eine Silikosegefährdung erwarten lassen können.

Auch in den gebräuchlichsten Erdfarben wie Persischrot, Oxydrot, Eisenmennige, Bolus, Umbra, Rotbraun, Caput mortuum, Grünerde, Siena und in den verschiedenen Ockern ist mit einem meßbaren Kieselsäuregehalt zu rechnen. Erdockerfarben werden auch heute noch in einigen Gegenden Frankreichs, Englands und Deutschlands meist im Tagebau gewonnen und der aufbereitenden und verarbeitenden Industrie zugeleitet. Der Prozentgehalt der Erdfarben an Kieselsäure liegt bei 1,5—15% und auch weit darüber.

Eine Schwierigkeit in der Beurteilung, welche Erdfarbe nun zur Pneumokoniose geführt haben mag, liegt in den Erdfarbenfabriken z. B. darin begründet, daß in diesen Betrieben meist verschiedene Erdfarben hergestellt und vermischt werden.

Je nach dem Abraumort hat der Ocker eine verschiedene Tönung, die durch den wechselnden Gehalt der Ockererde an Eisenoxydhydrat, rotem Eisenoxyd und Mangan zustande kommt, wobei das Eisenoxydhydrat bei reichlicher Beimengung mehr einen hellen Ocker ergibt und das rote Eisenoxyd einen roten und bei Beimengung von Mangan einen mehr braunen Ocker erzeugt. Durch Calcination des Roteisenerzes gewinnt man den Eisenocker (rote Eisenoxydfarben). Durch eine künstliche Zumischung verschiedener Stoffe wie Schwerspat, Kalkspat, Gips und Lithopone entsteht ein hellgelber bis gelbroter Ocker. Der braune Ocker entsteht bei der Verwitterung von manganhaltigen Eisenerzen. Als „Mulme" kommt er den übrigen Ockern in der Zusammensetzung und Farbe sehr nahe. Der Schlammocker ist ein Abfallprodukt bei der Alaun- und Vitriolgewinnung. Man findet ihn auch als Sediment in den Abwässern der Eisenerzgruben. Während wir bisher von natürlichen Erdfarben und natürlichem Ocker gesprochen haben, wird in der Industrie auch ein künstlicher Ocker hergestellt und verarbeitet, der aus Eisenoxyd und Kalkspat gemischt wird.

Für arbeitshygienische Belange bei der Beurteilung von in diesen Industrien auftretenden Pneumokoniosen ist meiner Meinung nach die Trennung von natürlichen und künstlichen Ockern von Wichtigkeit, weil die natürlichen Ocker im allgemeinen erst nach Jahrzehnten zu stärkeren Siderosilikosen führen, die natürlichen Ocker auch in anderer Weise im Körper wirken und abgebaut werden als der künstliche Ocker, dessen Bestandteile einzeln auf die Lunge wirken, z. B. einzeln das Eisenoxyd und einzeln die verschiedene Quarzbeimischung. Im natürlichen Ocker haben wir eine durch die Natur geschaffene mineralogische Einheit, die als Oolith bezeichnet wird, vor uns. Im künstlichen Ocker gehen die Einzelbestandteile keine so enge Bindung wie im Oolithen ein. Darin dürfte ein Unterschied in der verschiedenen Resorptionsfähigkeit des Körpers für mineralogisch verschiedene Stäube liegen.

Tabelle

	Natürlicher französischer Ocker %	Künstlicher Ocker %
Kieselsäure	48	44
Eisenoxyd	22	21
Tonerde	17	18

Natürlicher und künstlicher Ocker können zwar chemisch übereinstimmen, wie das Beispiel von Ehrhardt (Tabelle) zeigt.

Dem äußeren Aspekt nach zu urteilen ist die Zusammensetzung beider Ockerarten fast gleich, und doch haben sie im Körper eine ganz andere Wirkung hinsichtlich einer frühen oder verspäteten Lungenreaktion im Sinne einer Ockerlunge (Siderosilikose).

Es gibt aber natürliche Ockersorten, die noch einen wesentlich höheren Kieselsäuregehalt aufweisen und solche, die wieder einen wesentlich höheren Gehalt an Eisenoxyden oder Eisenoxydhydraten haben. Die Pneumokoniosen, die sie erzeugen, sind entweder im ersten Fall „Silikosiderosen" und im zweiten Fall „Siderosilikosen", wie ich sie in meiner Arbeit beschrieben habe.

Als Urheber der Bezeichnung „Ockerstaublunge" und in Anbetracht dessen, daß ich im Jahre 1939 die erste Ockerstaublunge beurteilt habe und im Archiv für Gewerbepathologie mitteilte, darf ich mir jetzt erlauben, zu der Frage Stellung zu nehmen, ob in der Ockerstaublunge eine Silikose vorliegt oder aber, ob wir es hier mit einer Mischstaubpneumokoniose zu tun haben. Für meinen eigenen Fall, der aus der anhaltischen Ockerindustrie stammte, lagen an Hand der mineralogischen Daten der Ockerzusammensetzung die Verhältnisse so, daß der höhere Gehalt an Eisenoxyden eine Siderose vermuten ließ, aber auch der Quarzgehalt des Ockers berücksichtigt werden mußte. Ich nahm eine „Siderosilikose" an, habe aber mit Rücksicht auf die mineralogische Einheit des Ockers in Gestalt des Oolithen lieber die Beziehung „Ockerstaublunge"

oder „Ockerlunge" gewählt, um damit zu betonen, daß hier besondere Verhältnisse vorliegen, die vom Befund einer reinen Eisenlunge und einer reinen Quarzlunge abwichen. Im wesentlichen ist diese Anschauung im Schrifttum auch übernommen worden, spricht man doch jetzt nur von Ockerlungen. EHRHARDT und GÜTHERT haben diese Bezeichnung für ihre Monographie (Arbeitsmedizin Heft 25) übernommen und EHRHARDT und HEIDEMANN haben sie in ihrer Arbeit „Zur Klinik und Pathologie der Ockerstaublunge" (Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 1959, H. 5, S. 504) nochmals betont.

Während die im Schrifttum wiedergegebenen histologischen Befunde bei künstlich erzeugter Ockerverstäubung der Lungen von Kaninchen nicht vollständig überzeugen konnten, sind die in letzter Zeit veröffentlichten *Sektionsbefunde* von Arbeitern aus dem Ockerbergbau und aus der Ocker erzeugenden Industrie für unsere Fragestellung nach dem Anteil silikotischer Veränderungen in den Ockerlungen wesentlich aufschlußreicher.

1958 hatten ROCHE, PICARD und VERNHES im französischen Schrifttum klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zur Frage der Silikose bei Ockerarbeitern des provenzalischen Ockerbergbaus im Departement Vaucluse veröffentlicht. Das Analysenergebnis des dortigen Ockers brachte folgende Zahlen: Fe_2O_3 17%, SiO_2 51% und Al_2O_3 23%. Der dortige Ocker besteht aus kreidigem Sand, mit Ton und Eisenoxyd vermischt, dessen Prozente zwischen 10—25% liegen. Der Tongehalt kann bis 90% erreichen, wobei in ihm wieder Eisensilikate und Aluminiumsilikate unter Beimischung von Soda und Pottasche enthalten sind.

Die Obduktion wurde bei einem 63jährigen Mann durchgeführt, der 18 Jahre ununterbrochen im Ockerbergbau arbeitete. Es fanden sich pneumokoniotische Konglomerate in beiden Oberlappen. Bei der Punktion dieser Stellen wurde eine linsensuppenartige dickliche Flüssigkeit gewonnen, in der auch kleine feste Partikelchen enthalten waren. Die Konglomerate waren durch eine dicke Membran umschlossen. Im Zentrum der Veränderungen zeigte sich eine schmutzig-braune Flüssigkeit, das noch erhaltene Lungenparenchym der Umgebung war rotbraun verfärbt. Es fehlte diesem veränderten Gewebe die Lungenelastizität. Histologisch handelte es sich um große fibrotische Herde mit fibrohyalinen Knötchen. In den Knoten waren Höhlenbildungen aller Größen zustande gekommen. Die nekrotischen Massen enthielten größere kristalline Bildungen, die sich als Cholesteride entpuppten. Darüber hinaus wurden in den Granulomen zahlreiche braune doppeltlichtbrechende Mikrokristalle festgestellt. Die Histiocyten ergaben eine ungleich starke Eisenreaktion. Es kam um die Granulome zu kokardenartigen Eisenreaktionen. In den Knoten selbst war keine positive Eisenreaktion nachweisbar. Die chemische Analyse des veränderten Lungengewebes ergab nachstehende Zahlen: (bei 110° C) auf 100 g Substanz 22,8 g Trockengewicht; Gesamtstickstoff 2,6 g, Asche 4,1 g, Eisen 0,8 g, SiO_2 1,1 g, Ca 0,14 g, Aluminium-Spuren. Röntgenologisch wurde in den Gewebsproben und Pulvern Quarz, Goethit und Kaolinit nachgewiesen. Identische Spektren zeigten auch die Ockerstäube. Es unterliegt keinem Zweifel, daß hier also eine Siderosilikose vorlag. Sie wurde sowohl nach der Zusammensetzung des Ockers wie auch pathologisch-anatomisch und aus der Veraschung des Lungengewebes (Eisen 0,8 g und SiO_2 1,1 g) erwiesen.

1959 konnten dann auch EHRHARDT und HEIDEMANN die erste deutsche Sektion einer Ockerlunge mitteilen und kamen dabei zu einem ähnlichen Ergebnis wie die

französischen Autoren. Sie fanden mit Ockermasse angefüllte Lungenkavernen, deren Wandungen ockerfarben waren. Es wurden ferner Verschwielungen der Oberlappen und Verlötungen der Pleuraspalten, nekrotische Partien im Zentrum großer Knoten mit gelbbraun verfärbtem Gewebe, Emphysem, bronchopneumonische Herde und Abnahme der Knoten nach den Unterlappen zu vorgefunden. Die bronchopulmonalen und bifurkalen Lymphknoten enthielten neben silikotischen Verschwielungen auch eine intensive Ockerverfärbung und anthrakotische Pigmentierung. Histologisch zeigten sich in den Staubknoten vielformige gelbbräunliche kleinschollige und vereinzelt nadelartige kristalline Einschlüsse mit positiver Eisenreaktion. An Quarznadeln erinnernde Kristalle kamen höchst selten vor. (Trotz zahlreicher Präparate, wie von den Autoren besonders betont wird!)

In der Umgebung der Schwielen sind ebenfalls eisenhaltige Staubgranulome sichtbar. In den Alveolen fanden sich zahlreiche Siderophagen vor. Sie wurden auch im Lungeninterstitium vorgefunden. Es bestand auch eine peritoneale und lienale Siderose. Daß neben den silikotischen Veränderungen auch starke siderotische Nachweise geführt werden konnten, kann bei dem Eisenreichtum des Ockers nicht weiter überraschen. Damit kommt deutlich zum Ausdruck, daß wir in der Ockerlunge eine Mischstaubpneumokoniose vor uns haben, welche die Bezeichnung „Siderosilikose" und insbesonders wegen der besonderen mineralischen Verhältnisse den Namen „Ockerlunge" zu Recht trägt.

Nicht nur durch die erst in jüngster Zeit gewonnenen Sektionsergebnisse, sondern auch durch die früheren klinischen Erhebungen wird das besondere Verhalten der „Ockerlungen" unterstrichen. Während im allgemeinen bei einer solchen starken Verstäubung wie in Ockerbetrieben in Silikosebetrieben mit gleicher Staubexposition die Silikosen verhältnismäßig rasch in Erscheinung treten, ist demgegenüber die Ockerlunge das Ergebnis einer jahrelangen Einwirkung, wobei als Manifestationszeiten der Entdeckung und des ersten Auftretens der Beschwerden über 15 bis über 27 Jahre errechnet wurden.

Der von Ehrhardt im Sektionsbericht genannte Patient war 27 Jahre als Ockermüller tätig gewesen und hatte nach seiner Invalidisierung noch 9 Jahre gelebt. Der französische Bericht gab eine Zeit von 18 Jahren an. Bei weiteren Fällen aus französischen Ockerbetrieben wurden 15 und mehr Jahre genannt. Haubrich betonte ebenfalls die äußerst langsame Entwicklung der Ockerstaublungen, von denen er 1950 5 Röntgenbilder veröffentlichte. (Hier handelte es sich auch um Erdfarbenmüller, also Ockermüller.) Mein erstes Beispiel war ein 35jähriger Mann mit 18jähriger Tätigkeit in der Ockermühle. Bei 2 weiteren Fällen, die ich später samt Röntgenbildern noch schildern werde, lagen die Expositionszeiten ähnlich hoch, der eine hochbetagte Ockermüller ist heute noch tätig und arbeitete 40 Jahre in dem von mir erwähnten Ockerbetrieb.

Die lange Expositionszeit, die von den Ockerarbeitern toleriert wird, dürfte einmal sicherlich mit der mineralogischen Besonderheit des Ockerstaubes zusammenhängen und zum anderen auch vom jeweiligen Gehalt an Eisenoxyden und an Kieselsäure und deren mineralischer Bindung abhängen. In der Lunge selbst aber müssen durch die Eigenart des Ockerstaubes Bedingungen geschaffen werden, die eben den Prozeß langsam vonstatten gehen lassen. Je nach dem Gewinnungsort und je

nach den Verarbeitungsbetrieben werden unterschiedliche Ockerlungen erworben. Demnach kann man sehr wohl Siderosilikosen klinisch und pathologisch-anatomisch je nach vorherrschendem Gehalt an Eisenoxyden und Eisenhydroxyden unterscheiden und Silikosiderosen je nach der Stärke der im Ockerstaub vorhandenen Kieselsäure in freier und gebundener Form. Diese Unterschiede habe ich 1960 in einer Arbeit besonders betont. In bezug auf den patho-histologischen Formungsreiz auf das Lungengewebe (Alveolen, Interstitium und Lymphgefäße) spielt auch die Form des einzelnen Staubteilchens eine Rolle. Es ist nicht wie bei Quarzkristallen scharfkantig und spitz, sondern als Sedimentgesteinsabkömmling rund mit einer weit unter 10 μ liegenden Größe des Einzelstaubteilchens. Die langsame Entwicklung der Ockerstaublunge wird mineralogischerseits auf die Sonderform des Ockers zurückgeführt, wobei man dem Eisenanteil im Ocker eine silikosehemmende Eigenschaft zugesprochen hat. Man hat allerdings noch keine rechte Vorstellung von dem Tempo der Eisenwanderung aus dem Ockerkörnchen. Der Lösungsprozeß muß sicherlich langsam vonstatten gehen. Daß er tatsächlich vorhanden ist, erkennt man einmal aus der positiven Eisenreaktion in histologischen Schnitten, an den nachgewiesenen Siderophagen in den Alveolen und an einem erhöhten Eisenspiegel im Blut von Ockerarbeitern. Der silikogene Effekt auf die menschliche Lunge kann demnach erst immer dann einsetzen, wenn soviel Eisen vom Ockerkörnchen abgespalten ist, bis Kieselsäure frei wird und nun erst richtig zur silikogenen Wirkung auf das Lungengewebe mit Bildung hyalinfibrotischer typischer Knötchen führen kann.

Der beste Beweis für das Vorliegen einer Ockerpneumokoniose ist das Röntgenbild. Die erste von mir selbst beschriebene Ockerlunge zeigte ein Röntgenbild der Lungen, in denen feinste fast miliare, diffus angeordnete Herdschattenbildungen charakteristisch waren. Der Mann hatte 18 Jahre als Ockermüller gearbeitet.

Ähnliche Röntgenbefunde und dazu Bilder von Oberlappenschwielen, fast silikotischen Röntgenbildern gleichend, teilten 1947 Ehrhardt und Güthert mit. Haubrich beschrieb 1950 5 Röntgenbilder, die in beiden Lungenfeldern feinfleckige, tüpfelige und feinnetzige Veränderungen aufwiesen und von Ockermüllern stammten. Nur einer der Fälle von Haubrich hatte Röntgenveränderungen zweiten bis dritten Grades mit Oberfeldschwielen ähnlich den Ehrhardtschen Bildern. Rein klinisch kontrastierten bei meinem ersten Fall, bei den Ehrhardtschen und Haubrichschen Fällen und meinen jetzigen Befunden der minimale Beschwerdekomplex, fehlende Kreislaufstörungen und der langsame Verlauf. Nach dem Röntgenbild mit starker Ausprägung konnten eigentlich stärkere klinische Befunde und auch Krankheitssymptome erwartet werden. Die Röntgenbefunde können eine Skala von nodulären Befunden bis zu pseudotumoralen Verschattungen bilden. Wenn man nicht weiß, in welchem Betrieb der Kranke arbeitet, könnten solche Bilder zur Annahme einer Lungentuberkulose oder sogar eines Lungentumors oder einer Miliar-

tuberkulose oder eines Morbus Boeck der Lungen verleiten. Die Röntgenbilder der Ockerlungen ähneln auch sehr den von Symanski 1955 beschriebenen Pneumokoniosen im Eisenerzbergbau. Bei diesen Bildern weiß man auch nicht immer, ob man eine Siderose oder Silikose annehmen soll. Ähnlich wie bei der Ockerlunge — und deshalb ziehe ich die Eisenerzlungen heran — finden sich submiliare Herde, die auch „Pünktchen (pin-head)-Herde" genannt werden. Erst viel später zeigen auch diese Lungenformen wie die Ockerlungen Fibrosen, Schwielen, Ballungen und silikotische Befunde. Auch diese Eisenerzlungen entwickeln sich ähnlich den Ocker-

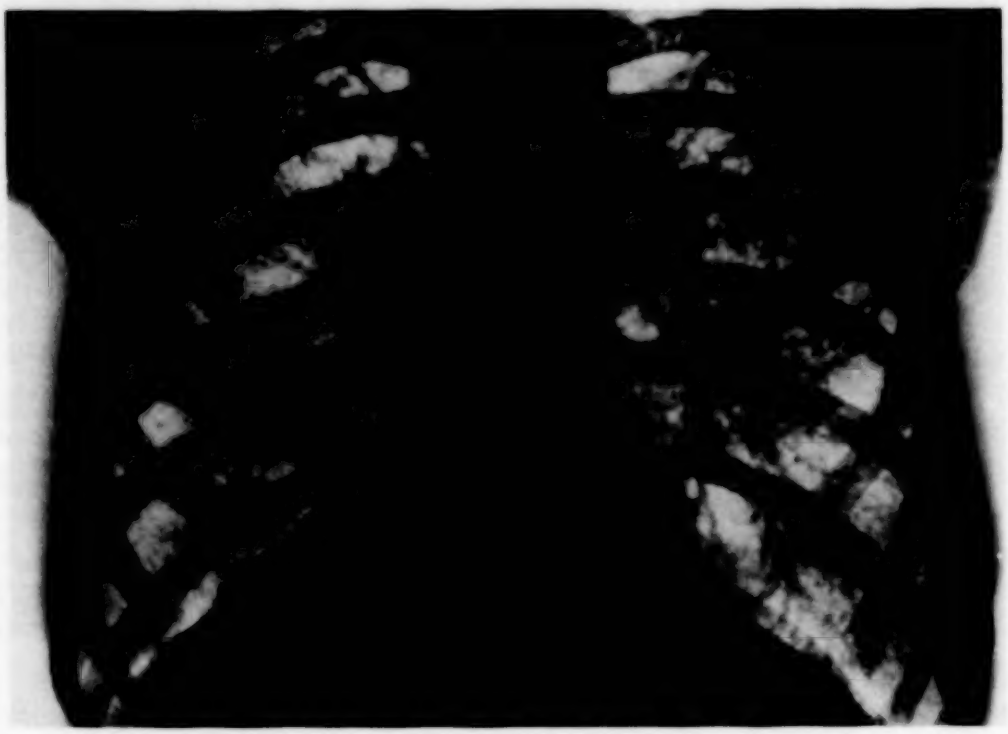

Abb. 1. Röntgenbild einer Ockerstaublunge vom 6. 9. 1955 mit Verschwielungen in beiden Obergeschossen. Die Ausdehnung der Ockerverstäubung betrifft dagegen wenig die Mittelfelder. Die Hilusgebiete treten durch die starke Emphysembildung der Unterlappen recht deutlich hervor

lungen langsam ohne große Beschwerdekomplexe und Herzerscheinungen. Gleiche „Pünktchen"-Lungen sah auch Dechoux laut einer Mitteilung aus dem Jahre 1954 bei Bergleuten aus dem lothringischen Eisenerzbergbau. Ähnliche metallische Stäube wie beim Silberpolieren, bei Eisenarbeitern in England und bei Minettepneumokoniosen bilden gleichermaßen die „Pünktchen"-Tüpfelungen der Lungen. Die metallischen Stäube machen eine fibröse Reaktion mit geringer perifokaler Emphysembildung. Pin-head's bei reinen Eisenlungen beschrieben noch Poinse, Charpin und Julien 1953. Siderosilikosen aus dem Oberpfälzer Erzbergbau an Hand klinischer und röntgenologischer Bilder wurden weiterhin von Schneider mitgeteilt. Die Silikosegefährdung ist auch nach Berichten von Landwehr und Wiegand im Siegerländer Erzbergbau gering bei Erzröstern, Magnetschneidern und Rostspatverladern. Von ihnen stammt die Vorstellung, daß um die Quarzpartikel eine Schutzschicht aus Eisenoxyd gebildet wird und deshalb die Reaktion im Lungenparenchym so gering ist ähnlich dem Vorgang bei der Ockerlunge.

In dem von mir erwähnten Ockerbetrieb handelt es sich um eine anhaltische Farbenfabrik, die Erdfarben, Ockerfarben und Mischungen ähnlicher Art herstellt. Obwohl der Betrieb schon seit 1875 besteht, sind in der ganzen Zeit nur 3 Fälle einer eindeutig röntgenologisch nachgewiesenen Ockerlunge vorgekommen. Zwei der Patienten leben noch, einer starb an den Folgen einer Gallenblasenoperation, aber nicht an seiner

Abb. 2. Die punktförmigen Herde haben im Röntgenbild vom 14. 6. 58 nach unten hin in beiden Lungenfeldern zugenommen bei fibröser Strangzeichnung

Ockerlunge im Jahre 1950. Von den beiden anderen ist einer 40 Jahre ununterbrochen im Betrieb und fühlt sich auch heute noch wohl, obwohl deutliche starke Röntgenveränderungen auf den Röntgenbildern sichtbar sind. Auf die Klinik der drei Fälle einzugehen erübrigt sich, weil sie den bisherigen Erfahrungen entspricht.

Es werden lediglich die Röntgenbilder der Abb. 1—3 interessieren. Auch sie entsprechen anderen veröffentlichten Röntgenbildern. Die Bilder beweisen ebenfalls, wie lange eine Ockerlunge braucht, um sich röntgenologisch sichtbar zu entwickeln und um zu Bildern zu führen, die man mit reinen Silikosen verwechseln könnte.

Die ersten beiden Bilder zeigen die Lungen von einem Ockerfarbenmüller, der 40 Jahre ununterbrochen im Betrieb gearbeitet hat und heute noch rüstig seinen Dienst versieht, das dritte stammt von einem weiteren Arbeiter des Betriebes.

Außer diesen beiden Ockerlungen verfüge ich noch über eine dritte, die in zwei früheren Arbeiten bereits abgebildet wurde (1939).

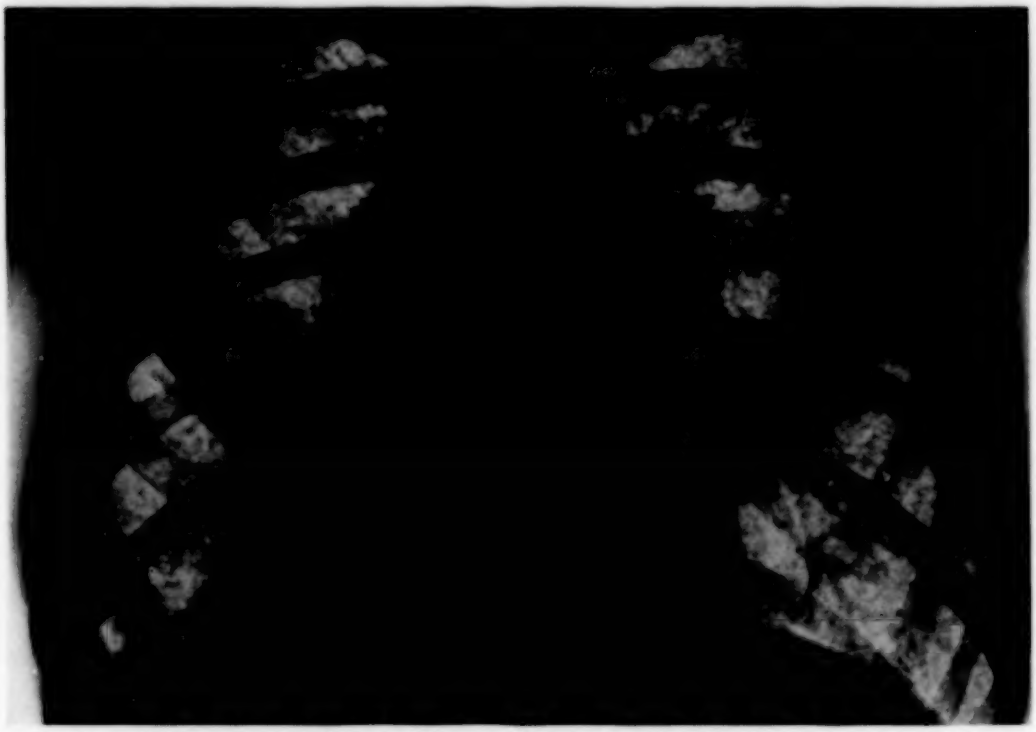

Abb. 3. Röntgenbild eines anderen Ockerfarbenmüllers. Hier sind die Spitzen verschattet. Die Röntgenzeichen der Ockerverstäubung liegen mehr in den Mittel- und Unterfeldern. Die Hilusgebiete sind auffällig dicht und kompakt. Die Pünktchen-Herde sind auch hier beiderseits deutlich zu erkennen und liegen medial zu beiden Seiten der Herzränder

Zusammenfassung

Zunächst wird aus dem Schrifttum die Frage beantwortet, welche Erdfarben zu Pneumokoniosen führen können. Dann geht der Verfasser auf mineralogische Daten ein und bezeichnet auf Grund der Zusammensetzung des Ockerstaubes die in Ockerbetrieben erworbene Staublunge als Siderosilikose und als Silikosiderose, allgemein aber als „Ockerlunge" wegen der Besonderheit des Staubes. Parallelen aus ähnlichen Betrieben werden zum Vergleich herangezogen. Auf den Unterschied zwischen natürlichem Ocker und künstlich hergestelltem Ocker wird hingewiesen. Aufschlußreich waren die im Schrifttum mitgeteilten charakteristischen Sektionsbefunde von verstorbenen Ockerfarbenmüllern. Zum Schluß wird auf die besondere Form des klinischen

und röntgenologischen Befundes eingegangen und werden charakteristische Röntgenaufnahmen abgebildet.

Literatur

Erhardt, W., u. H. Güthert: Die Ockerstaublunge. Arbeitsmed. H. 25 (1947).
Erhardt, W., u. W. Heidemann: Zur Klinik und Pathologie der Ockerstaublunge. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **5**, 504 (1959).
Hagen, J.: Staublungenerkrankungen durch Erdfarben. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9**, 621 (1939).
Haubrich, R.: Über das Röntgenbild der Ockerstaublunge. Fortschr. Röntgenstr. ver. mit Röntgenpraxis **73**, 682 (1950).
Otto, H.: Ockerstaublunge. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9**, 487 (1939).
— Die Ockerstaublunge. Z. ges. inn. Med. **15**, 1079 (1960).
Roche, A. D., D. Picard and A. Vernhes: Silicosis of ocher workers. Amer. Rev. Tuberc. **77**, 839—847 (1958). — Abstr. Bull. Hyg. **33**, 958 (1958).

Dr. med. Hans Otto,
Köthen-Anhalt, Krankenhaus-Süd

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 358—369 (1961)

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien für die Grafschaft Moers in Moers/Niederrhein (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. Günther Worth)

Neuere Ergebnisse atemphysiologischer Untersuchungen von Kohlenbergarbeitern unter Berücksichtigung von Silikose, Bronchitis und Emphysem

I. Mitteilung

Das Verhalten der Gase im arteriellen Blut*

Von

K. Muysers, F. Siehoff, G. Worth und L. Gasthaus, Moers

(Eingegangen am 20. Januar 1961)

Einleitung

Der Einfluß der langzeitigen Staubinhalation auf die gestaltlichen Grundlagen des bronchopulmonalen Systems und seine Funktion gehört zu den ganz aktuellen Fragen der Arbeitsmedizin. Eng verknüpft hiermit ist das Problem der ursächlichen Beziehungen von Staubexposition, Silikose, Bronchitis und Emphysem.

Aus historischen Gründen richtete sich die Aufmerksamkeit mit Beginn der Röntgenära zunächst auf die Silikose, ein spezielles und gewissermaßen klassisches Beispiel einer Staublungenerkrankung, da das hierbei zugrunde liegende morphologische Substrat für die röntgenologische Diagnostik besonders geeignet ist. Die seit einiger Zeit erkennbare Verschiebung des Akzentes von der „Röntgen-Morphologie" auf die Funktion des bronchopulmonalen Systems ist eine natürliche Folge der fast sprunghaften Entwicklung der Lungenfunktionsdiagnostik. Bis zum Ende des zweiten Weltkrieges wurden Lungenfunktionsprüfungen nur in wenigen Kliniken routinemäßig durchgeführt. Erst mit den großen technischen Fortschritten der Herz- und Lungenchirurgie ergab sich parallel dazu eine erhebliche Verbesserung und eine starke Verbreitung der Methoden zur Diagnostik der Herz- und Lungenleistung. Allein schon die in dieser Zeit erschienenen Arbeiten über die Rückwirkungen der Silikose auf die Atemfunktion spiegeln das ganze Ausmaß der Verfeinerung der Funktionsanalyse von Atmung, Herz und Kreislauf wider.

Es ist kaum verwunderlich, daß im Zuge einer so stürmischen Entwicklung funktionsanalytischer Verfahren unser Wissen von der Pathophysiologie der Atmung stark bereichert wurde. Ja, manch althergebrachter Auffassung ist durch neue Erkenntnisse der Boden entzogen worden und umgekehrt eröffnen sich gerade bei der Prüfung des Ein-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

flusses der chronischen Staubinhalation auf die gestaltlichen Grundlagen des bronchopulmonalen Systems ganz neue Aspekte.

Unsere bisherigen Untersuchungen an Bergleuten mit und ohne Silikose und gleichaltrigen nicht-staubexponierten Arbeitern haben gezeigt, daß der Begriff der Staublunge des Kohlenbergarbeiters komplex und vielschichtig ist und daß eine Identifizierung mit dem Krankheitsgeschehen der Silikose als durchaus unzulänglich angesehen werden muß. Wir haben daher gewissermaßen neu angefangen und haben versucht, durch die Gegenüberstellung ausgewählter Kollektive die wichtigsten in Betracht kommenden Faktoren wie Lebensalter, Staubexposition, Silikose, Bronchitis, Emphysem, Schwere der Arbeit einzeln oder auch in Kombination funktionsanalytisch zu erfassen. Die dabei erzielten Ergebnisse sollen in den folgenden Mitteilungen dargelegt werden.

Die Gase im arteriellen Blut repräsentieren gewissermaßen den Erfolg der Atmung; bei intakter Atmung liegen sie in einem enggestellten Normbereich. Als zuverlässiges Kriterium dafür, ob der Gasstoffwechsel in Ruhe und unter Körperbelastung noch hinreichend gewährleistet ist, kommt ihnen die allergrößte Bedeutung zu. Ohne Kenntnis der Gasdrucke und der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut wird eine Beurteilung der Lungenfunktion unvollständig bleiben. Wegen ihrer zentralen Stellung im Gesamtbild der Lungenfunktion möchten wir sie bei der einleitend dargelegten Fragestellung an den Anfang unserer Erörterungen stellen.

Gang und Methodik der Untersuchungen

Wir haben insgesamt 443 Bergleute aus linksniederrheinischen Steinkohlengruben und zum Vergleich 31 gleichaltrige, nicht-staubexponierte Arbeiter klinisch, röntgenologisch, spirographisch und blutgasanalytisch untersucht. Die Mittelwerte für Lebensalter, Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche und Expositionszeit sind für beide Kollektive in Tabelle 1 zusammengestellt.

Von den 443 Bergleuten waren 28 röntgenologisch frei von silikotischen Veränderungen, 119 hatten eine Silikose I, 227 eine Silikose II und 69 eine Silikose III. Die Bergleute mit einer Silikose I und II wurden, je nachdem, ob gleichzeitig ein bronchitisches Syndrom oder ein Lungenemphysem vorlag oder nicht, in entsprechende Untergruppen eingeteilt (vgl. Tabelle 1). Bei den Bergleuten mit einer Silikose III verzichteten wir auf eine derartige Differenzierung, da man bei der schweren Silikose unter Berücksichtigung pathologisch-anatomischer Erfahrungen noch weit mehr damit rechnen kann, daß sie in „reiner" Form, d. h. ohne irgendwelche Rückwirkungen auf den Atemtrakt (z. B. Bronchitis deformans, sekundäres Emphysem), nicht auftritt.

Nach einer klinischen und röntgenologischen Untersuchung erfolgte jeweils eine eingehende Funktionsanalyse. Sie umfaßte zunächst die Bestimmung der Total- und Vitalkapazität, des Residualvolumens und des Atemstoßes. Sodann

Tabelle 1. *Übersicht der Mittelwerte für Lebensalter, Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche und Expositionszeit, geordnet nach Untersuchungsgruppen.* Bei den Bergleuten mit einer Silikose I und II wurde eine Unterteilung nach Emphysem und bronchitischem Syndrom vorgenommen.

Silikosegrad	mit Emphysem	ohne Emphysem	mit bronchitischem Syndrom	ohne bronchitisches Syndrom	mit Emphysem und mit bronchitischem Syndrom	ohne Emphysem und ohne bronchitisches Syndrom	zusammen	
Nicht staubexponierte Arbeiter							50,7	Alter (Jahre)
							174,8	Körpergröße (cm)
							79,6	Körpergewicht (kg)
							1,96	Körperoberfläche (m^2)
							—	Exposition (Jahre)
							31	Anzahl
Bergleute ohne Silikose							55,3	Alter (Jahre)
							167,1	Körpergröße (cm)
							69,5	Körpergewicht (kg)
							1,79	Körperoberfläche (m^2)
							21,9	Exposition (Jahre)
							28	Anzahl
I	51,1	54,9	55,3	51,9	56,3	50,9	53,5	Alter (Jahre)
	166,7	169,1	165,9	170,2	167,2	169,7	168,2	Körpergröße (cm)
	70,7	74,2	72,9	72,9	72,6	75,1	72,9	Körpergewicht (kg)
	1,80	1,83	1,81	1,83	1,81	1,83	1,82	Körperoberfläche (m^2)
	28,0	24,9	26,6	25,6	26,9	26,0	26,1	Exposition (Jahre)
	45	74	56	63	31	44	119	Anzahl
II	56,6	54,2	56,6	54,0	56,5	52,5	54,9	Alter (Jahre) cm
	167,9	169,1	168,1	169,1	168,4	169,4	168,8	Körpergröße
	72,5	74,7	72,2	75,0	71,0	75,4	74,1	Körpergewicht (kg)
	1,82	1,83	1,82	1,82	1,81	1,84	1,82	Körperoberfläche (m^2)
	29,3	29,5	30,4	28,9	29,1	28,7	29,4	Exposition (Jahre)
	62	165	75	152	33	117	227	Anzahl
III							50,7	Alter (Jahre) cm
							169,6	Körpergröße (kg)
							71,7	Körpergewicht (kg)
							1,82	Körperoberfläche (m^2)
							26,7	Exposition (Jahre)
							69	Anzahl

wurden im arteriellen Blut ermittelt: die Sauerstoffkapazität, die Sauerstoffsättigung, der Sauerstoffpartialdruck, der Kohlensäurepartialdruck, das Standard-Bicarbonat und die Wasserstoffionenkonzentration.

Das arterielle Blut entnahmen wir unter den üblichen Kautelen und unter Kontrolle der Atmung mit fortlaufender Registrierung des exspiratorischen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckes.

Zur Bestimmung der *Sauerstoffkapazität* und *-sättigung* im arteriellen Blut wurden Doppelanalysen mit dem Atlas-Oxymeter durchgeführt. Wir ermittelten den *Sauerstoff-* und *Kohlensäurepartialdruck* nach der Methode von Riley, Proemmel und Franke, die *Wasserstoffionenkonzentration* mit dem pH-Meter Typ 22 der Firma Radiometer Kopenhagen und einer kombinierten Glas-Kalomel-Elektrode in einer Blutmeßkammer nach Astrup und Schrøder bei einer Temperatur von 37°C und das *Standard-Bicarbonat* nach der Methode von Astrup.

Definition

Unsere Emphysem-Diagnostik basiert auf dem klinischen, röntgenologischen und funktionsanalytischen Befund. Ein Emphysem haben wir dann angenommen, wenn das Residualvolumen auf über 40% der Totalkapazität angestiegen war und gleichzeitig der Atemstoß 55% und weniger betrug. Außerdem forderten wir, daß sich gleichzeitig entweder klinisch oder röntgenologisch die Zeichen eines Lungenemphysems boten. Auch haben wir ein Emphysem registriert, wenn das Residualvolumen allein über 50% betrug und eine Übereinstimmung mit dem klinischen oder röntgenologischen Befund gegeben war. Wir sind uns darüber im klaren, daß wir hiermit eine willkürliche Grenze gezogen haben, die aber in Anlehnung an eine Übereinkunft in dem Fachausschuß über Emphysem bei der Hohen Behörde in Luxemburg auch nach unseren eigenen Erfahrungen im hiesigen Bergbaugebiet vertretbar ist. Bei der bekannten Unsicherheit der Emphysem-Diagnostik kam es uns darauf an, mit einem hohen Maß von Wahrscheinlichkeit *chronische* Bläh-zustände der Lunge zu erfassen. Dieser relativ strenge Maßstab birgt allerdings die Gefahr in sich, daß geringgradige universelle Lungenemphyseme sowie spezielle Formen des Lungenemphysems bei unserer Definition nicht immer berücksichtigt werden.

Auch bei der Beurteilung des bronchitischen Syndroms ergeben sich naturgemäß diagnostisch große Schwierigkeiten (vgl. Worth 1957). Wir sind hierbei im wesentlichen auf den Auskultations- und Sputumbefund sowie auf die Anamnese angewiesen.

Die röntgenologische Einstufung des Silikosegrades wurde nach der Dreistadieneinteilung vorgenommen.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach den üblichen statistischen Regeln. Die in den Tabellen angegebenen Werte sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte. Wenn sich beim Vergleich von 2 Untersuchungsgruppen Differenzen mit Wahrscheinlichkeit oder fraglicher Wahrscheinlichkeit ergaben, so wurde in der Besprechung

der Befunde der *t*-Wert ausdrücklich angegeben, da die Absicherung von Differenzen bei biologisch-statistischen Untersuchungen unterschiedlich gehandhabt wird.

Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in den Tabellen 2—5 wiedergegeben. Wir haben sie gegliedert nach verschiedenen Silikosegraden mit und ohne Emphysem oder unter Berücksichtigung des bronchitischen Syndroms und sie teilweise den Werten von gleichaltrigen Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose und auch von gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern gegenübergestellt. Die hierbei genannten Zahlen lassen keinen allgemeinen Schluß auf die Häufigkeit des Emphysems oder des bronchitischen Syndroms bei Kohlenbergarbeitern zu, da es sich um besonders ausgewählte Kollektive handelt.

1. Gaswerte im arteriellen Blut bei nicht-staubexponierten Arbeitern, bei Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose sowie bei Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden (vgl. Tabelle 2)

Die *Sauerstoffkapazität* ist bei den Bergleuten mit und ohne Silikose sowie bei den nicht-staubexponierten Arbeitern gleichen Alters praktisch gleich groß.

Die *Sauerstoffsättigung* liegt bei den Bergleuten ohne Silikose und mit verschiedenen Silikosegraden im Durchschnitt niedriger als bei den

Tabelle 2. *Gaswerte im arteriellen Blut (Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte) bei Bergleuten mit und ohne Silikose sowie bei nicht-staubexponierten Arbeitern*

Silikosegrad	Anzahl der Untersuchten	O_2-Kapazität Vol.-%	O_2-Sättigung %	O_2-Druck mm Hg	CO_2-Druck mm Hg	pH	Standard-Bicarbonat mmol
Nicht staubexponierte Arbeiter	31	21,0 0,8	95,4 0,3	87,9 2,2	40,9 0,6	7,39 0,011	24,9 0,4
Bergleute ohne Silikose	28	20,0 0,2	93,8 1,4	77,4 3,2	37,9 1,0	7,42 0,009	25,8 0,5
I	119	20,8 0,2	93,9 0,7	81,0 1,1	38,0 0,5	7,41 0,006	24,8 0,3
II	227	21,2 0,2	93,4 0,5	79,4 1,2	38,9 0,3	7,41 0,002	26,0 0,3
III	69	20,6 0,2	94,1 0,2	78,9 1,1	38,4 0,2	7,41 0,004	25,2 0,7
	474						

gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern; statistisch ließen sich diese Abweichungen nicht sichern. Innerhalb der einzelnen Silikosegrade treten kaum Differenzen in Erscheinung.

Für den *Sauerstoffdruck* ergeben sich bei den Bergleuten ohne Silikose und mit verschiedenen Silikosegraden im Durchschnitt niedrigere Werte als bei den nicht-staubexponierten Arbeitern. Für die Bergleute ohne Silikose errechnete sich $t = 2{,}59$, für die Bergleute mit Silikose I $t = 2{,}57$, für die Bergleute mit Silikose II $t = 3{,}12$ und für die Bergleute mit Silikose III $t = 3{,}38$.

Der *Kohlensäuredruck* ist bei den Bergleuten ohne Silikose und mit verschiedenen Silikosegraden durchschnittlich niedriger als bei nicht-staubexponierten Arbeitern. t beträgt bei den Bergleuten ohne Silikose 2,58, bei den Bergleuten mit Silikose I 3,90, bei den Bergleuten mit Silikose II 2,92 und bei den Bergleuten mit Silikose III 4,13.

Die Mittelwerte der *Wasserstoffionenkonzentration* weichen nicht von der in der Literatur angegebenen Norm ab und zeigen in den Untersuchungsgruppen von Bergleuten ohne Silikose und mit verschiedenen Silikosegraden sowie auch bei den nicht-staubexponierten Arbeitern eine weitgehende Übereinstimmung.

Ebenso fallen die Mittelwerte für das *Standard-Bicarbonat* in allen Untersuchungsgruppen in den Streubereich der Norm.

2. Gaswerte im arteriellen Blut bei Bergleuten mit Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Lungenemphysems (vgl. Tabelle 3)

Von 119 Bergleuten mit einer Silikose I hatten 45, von 227 Bergleuten mit einer Silikose II 62 gleichzeitig ein Lungenemphysem.

Die *Sauerstoffkapazität* zeigt lediglich bei den Bergleuten mit einer Silikose II Differenzen auf, und zwar liegen hier die Werte für jene mit Emphysem niedriger als bei jenen ohne Emphysem ($t = 2{,}11$).

Tabelle 3. *Gaswerte im arteriellen Blut (Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte) bei Bergleuten mit Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Lungenemphysems*

Silikosegrad	Emphysem	Anzahl der Untersuchten	O_2-Kapazität Vol.-%	O_2-Sättigung %	O_2-Druck mm Hg	CO_2-Druck mm Hg	pH	Standard-Bicarbonat mmol
I	ohne	74	20,8 0,2	94,0 0,2	82,0 1,5	37,4 0,6	7,41 0,004	25,0 0,4
	mit	45	20,8 0,3	93,9 0,3	80,0 1,6	38,9 0,7	7,41 0,006	24,8 0,4
II	ohne	165	21,4 0,3	93,5 0,7	80,0 1,6	38,8 0,4	7,40 0,009	25,5 0,3
	mit	62	20,6 0,2	93,3 0,3	77,8 1,4	39,2 0,7	7,41 0,006	25,7 0,7

Die *Sauerstoffsättigung* weist in allen Untersuchungsgruppen praktisch keine Unterschiede auf.

Für den *Sauerstoffdruck* haben sich bei den Bergleuten mit Silikose I und II im Falle eines Begleitemphysems etwas niedrigere Werte ergeben als bei jenen ohne Emphysem. Die Differenzen können jedoch statistisch nicht gesichert werden.

Entsprechend liegen die Werte für den *Kohlensäuredruck* bei den Bergleuten mit Silikose I und II im Falle des Begleitemphysems etwas höher als bei jenen ohne Emphysem. Auch hier sind die Differenzen nicht signifikant.

Die *Wasserstoffionenkonzentration* und das *Standard-Bicarbonat* weichen im Mittel innerhalb der einzelnen Kollektive kaum voneinander ab.

3. Gaswerte im arteriellen Blut bei Bergleuten mit Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des bronchitischen Syndroms (vgl. Tabelle 4)

Die *Sauerstoffkapazität* und die *Sauerstoffsättigung* sind in den einzenen Kollektiven nicht signifikant different.

Tabelle 4. *Gaswerte im arteriellen Blut (Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte) bei Bergleuten mit Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des bronchitischen Syndroms*

Silikosegrad	bronchitisches Syndrom	Anzahl der Untersuchten	O_2-Kapazität Vol.-%	O_2-Sättigung %	O_2-Druck mm Hg	CO_2-Druck mm Hg	pH	Standard-Bicarbonat mmol
I	ohne	63	20,9 0,2	94,1 0,2	82,6 0,6	37,6 0,7	7,41 0,001	25,4 0,4
	mit	56	20,6 0,3	93,7 0,2	79,2 1,3	38,4 0,7	7,40 0,001	24,1 0,5
II	ohne	152	21,4 0,3	93,4 0,2	80,7 1,7	39,0 0,3	7,41 0,003	25,6 0,4
	mit	75	20,7 0,2	93,5 0,2	76,8 1,1	38,7 0,8	7,41 0,003	25,4 0,6

Für den *Sauerstoffdruck* ergeben sich bei Bergleuten mit einer Silikose I und II deutlich niedrigere Werte, wenn gleichzeitig ein bronchitisches Syndrom vorliegt. Die Abweichung beträgt hier für die Silikose I $t = 2{,}44$ und für die Silikose II $t = 1{,}90$.

Kohlensäuredruck und *Wasserstoffionenkonzentration* verhalten sich weitgehend konstant.

Das *Standard-Bicarbonat* weist bei den Bergleuten mit einer Silikose I im Falle eines begleitenden bronchitischen Syndroms einen niedrigeren Wert auf ($t = 2{,}25$), während die Differenzen bei den Bergleuten mit Silikose II, je nachdem, ob gleichzeitig ein bronchitisches Syndrom besteht oder nicht, ganz geringfügig sind.

4. Gaswerte im arteriellen Blut bei Bergleuten mit Silikose I und II unter Berücksichtigung des gleichzeitigen Vorliegens von Lungenemphysem und bronchitischem Syndrom (vgl. Tabelle 5)

Das gleichzeitige Auftreten von Emphysem und bronchitischem Syndrom ergab sich bei den Bergleuten mit Silikose I in 31 Fällen und bei den Bergleuten mit Silikose II in 33 Fällen.

Tabelle 5. *Gaswerte im arteriellen Blut (Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte) bei Bergleuten mit einer Silikose I und II unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Lungenemphysems und des bronchitischen Syndroms*

Silikosegrad	Emphysem und bronchitisches Syndrom	Anzahl der Untersuchten	O_2-Kapazität Vol.-%	O_2-Sättigung %	O_2-Druck mm Hg	CO_2-Druck mm Hg	pH	Standard-Bicarbonat mmol
I	ohne	44	20,9 0,5	94,0 0,3	83,0 1,3	37,8 0,9	7,41 0,001	25,7 0,5
	mit	31	20,9 0,4	93,5 0,4	78,8 1,5	40,2 0,8	7,40 0,001	24,6 0,6
II	ohne	117	21,2 0,2	94,0 0,2	81,0 1,0	38,9 0,3	7,40 0,002	25,2 0,4
	mit	33	20,7 0,3	93,1 0,4	74,4 1,5	39,6 1,0	7,40 0,009	25,9 0,6

Die *Sauerstoffkapazität* und die *Sauerstoffsättigung* sind bei Bergleuten mit Silikose I und II auch beim gleichzeitigen Vorliegen von Emphysem und bronchitischem Syndrom nicht signifikant different.

Der *Sauerstoffdruck* liegt sowohl bei den Bergleuten mit Silikose I, als auch bei den Bergleuten mit Silikose II deutlich niedriger, wenn gleichzeitig ein Emphysem und ein bronchitisches Syndrom bestehen. Die statistisch errechneten Differenzen betragen bei den Bergleuten mit einer Silikose I $t = 2{,}15$ und bei den Bergleuten mit einer Silikose II $t = 3{,}59$. Den niedrigsten Mittelwert haben Bergleute mit einer Silikose II bei gleichzeitigem Vorliegen von Emphysem und bronchitischem Syndrom, den höchsten Wert Bergleute mit einer Silikose I ohne Begleitsymptome im Sinne eines Emphysems und eines bronchitischen Syndroms.

Für den *Kohlensäuredruck* ergeben sich nur bei den Bergleuten mit einer Silikose I Differenzen, und zwar weisen jene mit gleichzeitigem Emphysem und bronchitischem Syndrom höhere Werte auf ($t = 2{,}02$).

Die *Wasserstoffionenkonzentration* läßt bei den Bergleuten mit einer Silikose II nur geringfügige Unterschiede erkennen. Dagegen liegen die Werte bei der Silikose I mit gleichzeitigem Emphysem und bronchitischem Syndrom signifikant niedriger, als bei jenen ohne diese Begleiterscheinungen ($t = 5{,}5$).

Die Werte für das *Standard-Bicarbonat* weichen in allen Kollektiven kaum voneinander ab.

Besprechung der Befunde

Die Beurteilung der Gase im arteriellen Blut von Bergleuten ohne röntgenologisch nachweisbare Silikose sowie von Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden — auch unter Berücksichtigung eines gleichzeitig bestehenden Lungenemphysems und eines gleichzeitig nachweisbaren bronchitischen Syndroms — setzt einmal die Zusammenstellung entsprechender Untersuchungsgruppen voraus, zum anderen aber auch eine Gegenüberstellung zu den korrespondierenden Werten von gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern. Die Unterteilung des Beobachtungsgutes von Bergleuten mit einer Silikose I und II je nach dem gleichzeitigen Vorliegen oder Fehlen von Emphysem und bronchitischem Syndrom in weitere Untergruppen hielten wir bei den Bergleuten mit einer Silikose III nicht für angebracht, da auf Grund unserer praktischen Erfahrungen eine solche Differenzierung in diesem Silikosestadium klinisch kaum gerechtfertigt ist.

Das Durchschnittsalter der von uns untersuchten Bergleute und nicht-staubexponierten Arbeiter liegt in den einzelnen Gruppen zwischen 50,7 und 56,6 Jahren. Aus Gründen der Vergleichsmöglichkeit mußten wir schon ein relativ hohes Lebensalter wählen, da die Silikose II und III überwiegend an eine höhere Altersklasse gebunden sind. Auch den Schweregrad der körperlichen Arbeit haben wir bei der Auswahl der nicht-staubexponierten Arbeiter berücksichtigt. Es handelt sich hierbei durchweg um Bau- und Holzarbeiter, die körperlich ähnlich schwere Arbeiten verrichten wie Bergleute im Untertagebetrieb. Die regionalen klimatischen Faktoren bedürfen keiner weiteren Erörterung, da alle Untersuchten seit vielen Jahren im linksniederrheinischen Raum leben. Die klimatischen Einflüsse in den verschiedenen Untertagebetrieben ließen sich hingegen nicht erfassen.

Für die Sauerstoffsättigung, den Sauerstoffdruck und den Kohlensäuredruck ergeben sich bei den Bergleuten ohne Silikose und mit verschiedenen Silikosegraden niedrigere Werte als bei gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern. Wenn auch hierbei die Werte nicht immer mit einem hohen Maß von Wahrscheinlichkeit im statistischen Sinne voneinander abweichen, so läßt sich der Trend dahingehend kaum übersehen, daß stets gleichgerichtete Unterschiede zwischen nicht-staubexponierten Arbeitern einerseits und Bergleuten mit und ohne Silikose andererseits bestehen. Um so größeres Gewicht kommt dieser Beobachtung zu, als wir bei früheren vergleichenden spirographischen Untersuchungen feststellen konnten, daß die statischen und dynamischen

Atemgrößen bei Bergleuten mit und ohne Silikose durchweg ungünstiger ausfielen als bei gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern (Worth, Gasthaus, Lühning, Muysers, Siehoff und Werner 1959). Auch hier ist das Gefälle zwischen Bergleuten ohne Silikose und nicht-staubexponierten Arbeitern im ungünstigen Sinne wesentlich größer als zwischen Bergleuten ohne Silikose und solchen mit verschiedenen Silikosegraden.

Die Sauerstoffsättigung, der Sauerstoffdruck und der Kohlensäuredruck weichen bei den Bergleuten mit verschiedenen Silikosegraden (von I—III) kaum voneinander ab. Diese Beobachtung läßt unseres Erachtens nicht ohne weiteres den Schluß zu, daß der Silikosegrad selbst für die Abweichung dieser Größen belanglos ist; denn die Untersuchungsgruppen Silikose I, Silikose II und Silikose III tragen nicht allein das Merkmal Silikose. Zu einem nicht unerheblichen Prozentsatz ist dieses Merkmal gekoppelt an Emphysem, bronchitisches Syndrom oder an die Kombination von Emphysem und bronchitischem Syndrom. Hinzu kommt, daß unsere Kollektive nur Personen umfassen, bei denen ambulant eine Untersuchung durchgeführt werden konnte, so daß besonders schwere Krankheitsbilder nicht berücksichtigt sind. Daß daneben die langzeitige Staubeinwirkung als solche noch einen durchaus zu erwägenden Faktor darstellen kann, soll später noch dargelegt werden. Wir möchten aber schon an dieser Stelle zum Ausdruck bringen, daß die Bezugnahme von funktionsanalytischen Meßgrößen auf bestimmte Silikosegrade insofern nur bedingt möglich ist, als bei jeder Silikose die Frage offen bleibt, inwieweit die Funktion des bronchopulmonalen Systems durch die langzeitige, gewissermaßen unspezifische Staubeinwirkung, wie sie auch bei vieljährig beschäftigten Bergleuten ohne Silikose vorliegt, ohnehin beeinträchtigt ist. Aus allem ergibt sich, daß bei der Vielschichtigkeit verschiedener Störungsformen im bronchopulmonalen System von Bergleuten mit Silikose I, II und III ein dem zunehmenden Silikosegrad im Röntgenbild entsprechendes Gefälle der Gase im arteriellen Blut durchaus nicht immer erwartet werden kann.

Übersichtlicher sind die Verhältnisse bei näherer Betrachtung der Untersuchungsgruppen von Bergleuten mit Silikose I und II. Hier haben wir bei denselben Silikosegraden jeweils eine Aufschlüsselung nach weiteren Merkmalen, nämlich danach, ob gleichzeitig ein Emphysem, ein bronchitisches Syndrom oder beide zusammen bestehen, vorgenommen. Dabei zeigt sich nun, daß das Emphysem und das bronchitische Syndrom oder ihre Kombination einen ungünstigen Einfluß auf die Gase im arteriellen Blut von Bergleuten mit einer Silikose I und II nehmen. So liegen die Werte für den Sauerstoffdruck bei Bergleuten

mit einer Silikose I und II jeweils deutlich niedriger, wenn gleichzeitig ein Emphysem oder ein bronchitisches Syndrom nachweisbar sind, am ausgeprägtesten, wenn beide gemeinsam auftreten. Getrennt betrachtet hat es den Anschein, daß sich bei den von uns untersuchten Bergleuten das bronchitische Syndrom funktionell noch ungünstiger auswirkt als das Emphysem.

Da wir bei unserer Aufschlüsselung auch Kollektive von Bergleuten mit Silikose I und II gewinnen, die klinisch frei von Emphysem und bronchitischem Syndrom sind, ist nunmehr durch Vergleich mit gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern der Einfluß der Pneumokoniose selbst zu erkennen. Und zwar liegen die Werte für den Sauerstoffdruck im arteriellen Blut bei den Bergleuten mit einer Silikose II — jedoch ohne Emphysem und ohne bronchitisches Syndrom — niedriger (81,0) als bei den Bergleuten mit einer Silikose I (83,0) gegenüber 87,4 bei gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern.

Schließlich ergibt sich aus den vorliegenden Resultaten, daß unter den von uns gemessenen Größen im arteriellen Blut der Sauerstoffdruck die weitaus empfindlichste und daher sicherlich auch für die Beurteilung von Rückwirkungen der Silikose, des Emphysems und der Bronchitis auf den respiratorischen Gasaustausch von besonderer Bedeutung ist. Und zwar steht die arterielle Hypoxämie im Mittelpunkt der bei Bergleuten durch Silikose, Bronchitis und Emphysem verursachten funktionellen Störungen. Eine Hyperkapnie oder eine respiratorische Acidose, wie sie bei obstruktivem Emphysem beschrieben werden, haben wir bei den von uns untersuchten Bergleuten nur ganz vereinzelt vorgefunden. Selbst wenn die Silikose von einem Emphysem begleitet war, fanden wir eine Kohlensäureretention äußerst selten.

Die Gründe für die Abweichung der Gase im arteriellen Blut bei der Silikose und ihren Komplikationen sollen in späteren Mitteilungen näher dargelegt werden. Auch über das Verhalten der Blutgase unter körperlicher Belastung bei Bergleuten mit und ohne Silikose wird an anderer Stelle berichtet.

Zusammenfassung

Bei der gasanalytischen Untersuchung des arteriellen Blutes von 443 Bergleuten mit und ohne Silikose und 31 gleichaltrigen, nicht-staubexponierten Arbeitern ergeben sich bei den ersteren niedrigere Werte für die Sauerstoffsättigung, den Sauerstoffdruck und den Kohlensäuredruck als bei den letzteren. Innerhalb der einzelnen Silikosegrade treten nennenswerte Differenzen nicht in Erscheinung. Die Gründe hierfür werden erörtert. Der Einfluß des gleichzeitigen Vorliegens von Emphysem und bronchitischem Syndrom wird am Beispiel der Silikose I

und II dargelegt. Hier zeigt sich, daß diese Begleiterkrankungen, besonders wenn sie kombiniert auftreten, den Sauerstoffdruck im arteriellen Blut ungünstig beeinflussen.

Literatur

Astrup, P.: A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonat content in "separated" plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mm Hg). Scand. J. clin. Lab. Invest. **8**, 33 (1956).

—, and S. Schrøder: Apparatus for anaerobic determination of the p_H of blood at 38 degrees centigrade. Scand. J. clin. Lab. Invest. **8**, 30 (1956).

Riley, R. L., D. D. Proemmel and R. E. Franke: A direct method for determination of oxygen and carbon dioxide tensions in blood. J. biol. Chem. **161**, 621 (1945).

Worth, G., L. Gasthaus, W. Lühning, K. Muysers, F. Siehoff u. K. Werner: Lungenvolumina und Lungenzeitvolumina bei Kohlenbergarbeitern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 396—419 (1959).

Dr. K. Muysers, Dr. F. Siehoff, Dr. G. Worth und Dr. L. Gasthaus,
Krankenhaus Bethanien, Moers a. Rh.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 370—383 (1961)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag
(Vorstand: Prof. Dr. J. Teisinger)

Retention und Ausscheidung von Methylchlorid und Tetrachlorkohlenstoff bei Ratten

Von

B. Souček, Prag

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 26. Januar 1961)

I. Retention und Ausscheidung von Methylchlorid

Das Methylchlorid (CH_3Cl) ist vom Gesichtspunkt der industriellen Toxikologie ein ziemlich bedeutsamer Stoff. Es wird besonders als Kälteträger in Eisschränken für den Haushalt und auch für größere Kühlanlagen verwendet; außerdem wird dieser Stoff auch in der chemischen Industrie zur Methylierung und Chlorierung, ferner als Insecticid, in der Mischung mit Tetrachlorkohlenstoff als Füllung für kleinere Feuerlöschapparate verwendet, und seinerzeit wurde es in der Medizin zur lokalen Anaesthesie vorgeschlagen. Es hat schwache narkotische Wirkungen, ist jedoch ein starkes Nervengift, besonders für das zentrale Nervensystem. Industrielle Intoxikationen kommen ziemlich oft vor, und etliche haben einen ernsten Verlauf.

Unsere Kenntnisse über das Schicksal von Methylchlorid (abgekürzt MC) im Organismus sind bisher nur gering und unvollkommen. Es ist nicht ganz sicher bekannt, wieviel Methylchlorid bei der Exposition im Organismus retiniert wird und gleichfalls nicht, wie schnell es wieder ausgeschieden wird. Williams (1959) nimmt an, daß der größere Teil von Methylchlorid unverändert ausgeatmet wird; seine Elimination soll dann nur allmählich verlaufen (Roubal 1949). Sperling u. a. (1950) fanden bei den Versuchen an Hunden, daß etwa 5% während der ersten Stunde nach intravenöser Methylchloridverabreichung ausgeatmet wird, etwa 20% verteilt sich in den Geweben und Körperflüssigkeiten, so daß 75—80% der verabreichten Menge metabolisiert wird, und zwar in einer sehr kurzen Zeit, vielleicht in einigen Minuten, ja sogar Sekunden nach der Verabreichung. Der Abbaumechanismus von Methylchlorid ist gleichfalls nicht bekannt. Wenn wir nach der einfachen Struktur seiner Moleküle und analog nach seinem chemischen Homolog, dem Methylbromid, schließen, könnte erwartet werden, daß es im Organismus in zwei Komponenten zerfällt, und zwar in die Methylgruppe und das Chlor. Durch die Oxydation würde die Methylgruppe Methylalkohol geben, weiter Formaldehyd und Ameisensäure, die durch

den Harn ausgeschieden würde; Chlor würde dann in Form von Chlorionen auch mittels Harn ausgeschieden werden. Diese theoretische Annahme wurde jedoch bisher experimentell nicht bestätigt. Methylalkohol im Blut wurde nicht nachgewiesen (SMITH 1947), die erhöhte Ausscheidung der Ameisensäure nach der MC-Exposition wird zwar in einigen Fällen angegeben (GROSS 1934), von anderen Stellen wird sie jedoch nicht bestätigt (SMITH 1947). Nach der Erhöhung von Chlorionen im Harn hat bisher niemand geforscht.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche, die an Ratten durchgeführt wurden, hatten zur Aufgabe, die Quantität der Methylchloridretention und die Wege und Quantität seiner Ausscheidung aus dem Organismus festzustellen.

Versuchsmethodik

Zum Versuch wurden Albinorattenmännchen verwendet mit einem Durchschnittskörpergewicht von 220 g (180—280 g), denen subcutan 0,5 ml einer MC-Wasserlösung injiziert wurde, d. h. 330 μg MC pro Tier (= 1,5 mg MC/kg Körpergewicht). Gleich nach der Injektion wurde das Tier in einen gläsernen, dicht anliegenden Zylinder gebracht, wo gereinigte Luft mit konstanter Geschwindigkeit von 3 l/Std durchgesaugt wurde. Der Luftstrom, der die Dämpfe des ausgeatmeten MC mitführte, wurde durch eine Apparatur geleitet, in der MC bestimmt wurde. Bei jedem Versuchstier wurde vor der MC-Verabreichung festgestellt, daß es nicht in meßbarer Menge einen Stoff ausatmet, der nach der Oxydation Jod aus Kaliumjodid lösen und so eine erhöhte Menge von MC vortäuschen könnte. Anderen Versuchstieren wurde subcutan 1200 μg MC (= 5,5 mg MC/kg Körpergewicht) injiziert in Form einer Wasserlösung, und das freie MC wurde im Harn und im Stuhl, die binnen 24 Std gesammelt wurden, festgestellt. In anderen Versuchen wurden die Tiere nach einer subcutan verabreichten Dosis von 1200 μg MC nach einer bestimmten Zeit nach der Injektion getötet und in ihrem Blut der freie MC festgestellt.

Methylchlorid wurde durch eine Methode festgestellt, deren Prinzip für chlorenthaltende feste und flüssige organische Verbindungen JUDAH (1949) vorgeschlagen hat: die Verbindung wird durch einen oxydativen Vorgang zerstört mit Silberbichromat in einem Milieu konzentrierter Schwefelsäure bei Erwärmung auf eine Temperatur von 130° C; das freigesetzte Elementarchlor wird mittels eines Stickstoff- oder Luftstroms in die Kaliumjodidlösung überführt, aus der es die äquivalente Menge Jod verdrängt. Dieses Jod wird kolorimetrisch nach Hervorrufung einer blauen Färbung mit einer Stärkelösung bestimmt. Die Analyse wurde in einer Apparatur durchgeführt, die nach JUDAH für flüchtige organische chlorenthaltende Verbindungen VLACHOVÁ (1955) verbesserte; die Apparatur wurde für unsere Zwecke noch zweckmäßig modifiziert. Die Methode ist sehr empfindlich, in unserer Modifikation wurde es möglich, von 0,4—36 μg MC mit guter Reproduzierbarkeit festzustellen.

Den Versuchstieren wurde Methylchlorid in Form einer Wasserlösung appliziert, deren 1 ml 660 μg MC enthielt. Die Konzentration der Lösung wurde derart festgestellt, daß 0,1 ml der Lösung zu 5 ml Wasser zugesetzt wurde, auf 90° C erwärmt und 30 min lang ein Stickstoff- oder Luftstrom mit einer Geschwindigkeit von 3 l/Std durchgeleitet wurde, wodurch das MC aus dem Wasser mitgerissen und in das Oxydationsgemisch übertragen wurde. Wie experimentell bestätigt wurde, wird auf diese Weise gerade 50% des in der Wasserlösung enthaltenen MC

abgetrieben, wobei der Vorgang selbst ganz gut reproduzierbar ist. So z. B. war in 12 Versuchen der betreffende Durchschnitt ± Standardabweichung 27,2 ± 0,78 µg MC. Die Kontrollversuche bestätigten, daß aus dem Harn, dem Blut und aus der Wasseremulsion des Olivenöls, zu denen eine bekannte Menge MC beigemischt wurde, mittels der beschriebenen Methodik immer dieselbe Menge MC ausgelöst wurde, wie aus der Wasserlösung von MC. Methylchlorid, das im Blut, Harn und Stuhl bei den Experimenten in vivo enthalten ist, wurde aus diesen biologischen Milieus auf die beschriebene Art ausgelöst; gegen Schäumen wurden einige Tropfen einer Calciumstearatsuspension in Paraffinöl zugesetzt.

Versuchsergebnisse

Im Harn und Stuhl der Versuchstiere, die innerhalb 24 Std nach der Verabreichung von 1200 µg MC pro Tier ausgeschieden wurden, fand man keine Spur dieser Verbindung (6 Versuche).

Nach der Verabreichung einer Dosis von 1200 µg MC pro Tier wurde im Blut der Versuchstiere freies Methylchlorid gleich direkt nach der Verabreichung gefunden; seine Menge nahm dann schnell ab (Tabelle 1).

Tabelle 1. *Bestimmung des Methylchloridniveaus im Blut der Ratten nach subcutaner Verabreichung von 1200 µg/Tier*

Zeit seit der Verabreichung (min)	2	5	10	25
Methylchlorid vorgefunden in Prozent der verabreichten Dosis	1,4	0,8	0,7	0

Durchschnittswerte aus 4 Versuchen.

Die Methylchloridausatmung verlief bei unseren 10 Versuchsratten sehr rasch. Sie erreichte ihr Maximum in 40 min nach subcutaner Verabreichung, dann nahm die ausgeatmete Menge schnell ab, und in 120—135 min nach der Verabreichung konnte MC nicht mehr in der Ausatmungsluft nachgewiesen werden. Nach der Verabreichung der Dosen von 330 µg MC/Tier wurde in der angegebenen Zeit von 120 bis 135 min von unseren Versuchsratten 67—122 µg MC ausgeatmet, im Durchschnitt 90 ± 5,6 µg MC, d.h. 27% der verabreichten MC-Dosis. Im Verlauf der ersten Stunde nach subcutaner Verabreichung wurden 82%, im weiteren Zeitabschnitt die übrigen 18% der gesamten ausgeatmeten Menge MC ausgeschieden. Nach dem Erreichen des Maximums verläuft dann das Ausatmen exponentiell. Die betreffende Geschwindigkeitskonstante $k = 2{,}77$ und die Halbwertszeit $P = 0{,}25$ Std (Tabelle 2, Abb. 1).

Analyse der Ergebnisse

Nach einer subcutanen Verabreichung bei der Ratte gelangt Methylchlorid in freier Form in den Harn und in den Stuhl entweder überhaupt nicht oder nur in solch kleinen Mengen, die unter der Erfassungsgrenze der von uns angewandten analytischen Methode lag. In keinem

Falle kommen weder der Harn noch der Stuhl als Ausscheidungswege in Betracht, durch welche bedeutendere Mengen freien Methylchlorids den Organismus verlassen würden.

Im Blut wurde freies Methylchlorid in solchen Mengen vorgefunden, die etwa 10—100mal höher sind als diejenigen, in denen wir chemische Homologen von Methylchlorid, d. h. Chloroform (SOUČEK 1960) und Tetrachlorkohlenstoff (SOUČEK 1961) im Blut fanden. Jedoch zum Unterschied von den beiden genannten Verbindungen nimmt der Methylchloridspiegel im Blut sehr rasch ab, so daß es in 20—25 min nach der subcutanen Verabreichung nicht mehr möglich war, Methylchlorid im Blut festzustellen. Dieses schnelle Verschwinden des freien MC aus dem Blut sahen bei ihren Versuchen mit Hunden auch SPERLING u.a. (1950) — in 30 min nach intravenöser Verabreichung fanden sie das Methylchlorid nicht mehr im Blut.

Tabelle 2. *Methylchloridausatmung bei Ratten nach subcutaner Verabreichung einer Dosis von 330 µg/Tier*

Zeitintervall min	Methylchlorid ausgeatmet: Durchschnitt %	Methylchlorid ausgeatmet: Standardabweichung ±
0— 15	9,9	4,2
15— 30	25,0	4,3
30— 45	26,0	4,3
45— 60	21,6	3,9
60— 75	8,2	1,0
75— 90	3,9	0,9
90—105	3,4	0,78
105—120	1,1	0,41
120—135	0,9	—
Zusammen	100,0	—

Durchschnittswerte aus 10 Versuchen in Prozent der ausgeatmeten Menge ausgedrückt.

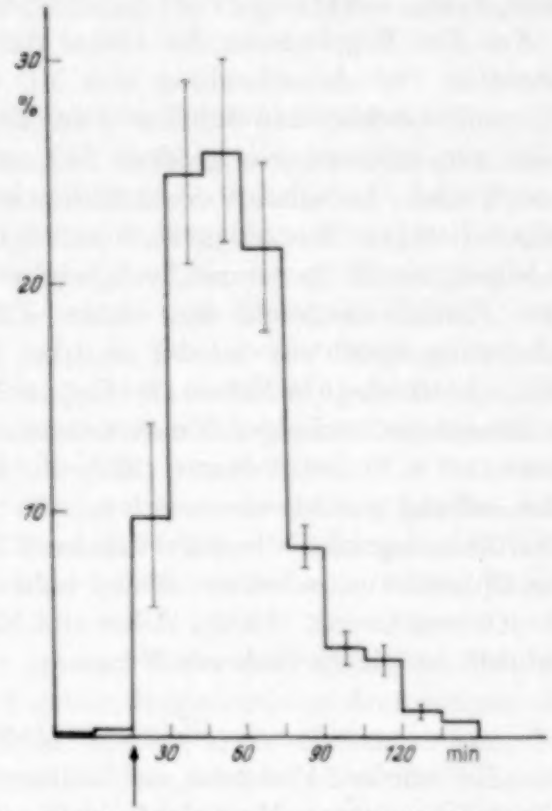

Abb. 1. Die Ausatmung von Methylchlorid bei Ratten nach subcutaner Verabreichung. X-Achse: Ausatmungszeit in Minuten. Y-Achse: Mengen von Methylchlorid, die in 15 min-Intervallen ausgeschieden wurden, ausgedrückt in Prozenten der gesamten ausgeatmeten Menge ± Standardabweichung des Mittels. Durchschnitt aus 10 Versuchen. Der Pfeil gibt die Zeit der Methylchloridverabreichung an

Durch die Ausatmung wird aus dem Organismus der Ratte durchschnittlich 27% der subcutan verabreichten MC-Dosis ausgeschieden. Die MC-Ausatmung verläuft sehr schnell, sie ist schon in ungefähr

2 Std nach seiner Verabreichung beendet. Ähnliche Befunde hatten auch Sperling u.a. (1950) bei Hunden. *Es wurde bisher keine andere Verbindung gefunden, die durch die Lungen so schnell ausgeschieden wird, wie es bei Methylchlorid geschieht.* Eine der Ursachen dieses schnellen Verschwindens von MC aus dem Organismus ist gewiß sein niedriger Siedepunkt: —24° C.

Aus den Ergebnissen der bisher durchgeführten Versuche über die Retention und Ausscheidung von MC aus dem Organismus kann geschlossen werden, daß binnen etwa 20—30 min nach seinem Eintritt in den Organismus sein größter Teil, ungefähr 70%, metabolisch umgebaut wird. Es scheint nicht wahrscheinlich zu sein, daß sich MC in einigen Fettgeweben ablagert, von wo es dann stufenweise langsam in niedrigen, durch gewöhnliche analytische Methoden nicht nachweisbaren Mengen ausgeschieden würde. Für die Möglichkeit einer solchen Ablagerung spricht weder der niedrige Siedepunkt des MC, noch seine geringe Löslichkeit in Fetten: im Olivenöl ist MC ungefähr 15mal weniger als Chloroform und etwa 20mal weniger als Tetrachlorkohlenstoff lösbar (Lehmann u. Schmidt-Kehl 1936). Es kann also eher auf seine schnelle Umwandlung geschlossen werden, wie es auch seiner chemischen Reaktivität entspricht, die erheblich hoch ist: sie ist etwa 3mal höher als beim Chloroform und etwa 160mal höher als beim Tetrachlorkohlenstoff (von Oettigen u.a. 1950). Über die Natur der Methylchlorid-Abbauprodukte ist nichts Näheres bekannt.

Zusammenfassung

1. Es wurden Versuche an Ratten durchgeführt, denen subcutan wäßrige Lösung von Methylchlorid in einer Menge von 330 μg pro Tier (= 1,5 mg/kg Körpergewicht) injiziert und die Quantität und Dynamik seiner Ausscheidung durch die Lungen verfolgt wurde. Nach der Verabreichung von 1200 μg pro Tier (= 5,5 mg/kg Körpergewicht) wurde die Ausscheidung des Methylchlorids durch den Harn und Stuhl verfolgt, und es wurde sein Niveau im Blut und dessen Zeitveränderungen festgestellt.

2. Durch den Harn und Stuhl werden keine meßbaren Mengen von Methylchlorid ausgeschieden.

3. Im Blut wurde höchstens 1,4% der verabreichten Methylchloridmenge gefunden, und zwar innerhalb 2 min nach subcutaner Verabreichung. Die Blutkonzentration nimmt schnell ab, und in 25 min nach der Verabreichung wurde Methylchlorid im Blut nicht mehr nachgewiesen.

4. Durch die Ausatmung wurde durchschnittlich 27% der verabreichten Dosis von Methylchlorid binnen 120—135 min nach der Verabreichung ausgeschieden. In den ersten 60 min wurden 82%, im

weiteren Zeitabschnitt 18% der ausgeatmeten Menge ausgeschieden. Die Ausatmung geht rasch vonstatten, die Geschwindigkeitskonstante $k = 2{,}77$ und die Halbwertszeit $P = 0{,}25$ Std.

5. Aus den durchgeführten Versuchen muß geschlossen werden, daß etwa 70% der verabreichten Dosis von Methylchlorid sich im Verlauf von etwa 20—30 min nach Verabreichung im Organismus metabolisch umwandelt.

II. Retention und Ausscheidung von Tetrachlorkohlenstoff

Tetrachlorkohlenstoff, CCl_4, ist ein Stoff, der im erheblichen Ausmaß in der Industrie als auch in der Medizin verwendet wird. In der Industrie wird er als ein vorzügliches Lösungsmittel für Fette, Öle, Wachse, Harze und Kautschuk verwendet, ferner zur Extraktion von Fetten und Alkaloiden, zum Entfetten von Metalloberflächen, zur Reinigung und zur Beseitigung fettiger Flecke aus Stoffen, bei der Erzeugung von Freonen, als Füllung in Feuerlöschapparaten u.a. In der Medizin wird dieser Stoff als Arzneimittel gegen Darmparasiten (Spulwürmer, Bandwürmer, Ankylostoma) verwendet.

Tetrachlorkohlenstoff (TCK), ähnlich wie auch andere Chlorderivate des Methans, wirkt narkotisch und toxisch. Diese Wirkungen sind zwar relativ schwächer als bei Chloroform (v. Oettigen u.a. 1950), jedoch ist TCK ein gefährlicher Stoff, insbesonders für die Nieren und für die Leber, wo er Störungen in einer ganzen Reihe enzymatischer Systeme hervorruft, die schließlich zu schweren degenerativen Änderungen des Leberparenchyms führen. Es scheint meist wahrscheinlich zu sein, daß TCK durch die Wände der Leberzellen dringt und daß er die Substanz der Mitochondrien angreift, deren Funktionen stufenweise gestört werden, was endlich zum Absterben der Zelle führt (Judah u. Rees 1959). TCK greift in die Synthese der Pyridinnukleotide dadurch ein, daß er den normalen Verlauf des Trikarbonsäurecyclus stört (Gallagher u. Simmonds 1959), eventuell daß er die Sylfhydrylgruppen der Enzyme inaktiviert (Icén u. Huovinen 1957).

Über die Absorption, Retention, Ausscheidung und den Metabolismus des TCK im Organismus wurden bisher nur wenige Arbeiten durchgeführt und unsere Kenntnisse über die angeführten Fragen sind immer noch sehr unvollkommen. Robbins (1929) untersuchte bei Hunden die TCK-Resorption nach dessen Verabreichung in den Magen und in verschiedene Teile des Darmes. Im Harn fand er keinen freien TCK, im Stuhl dagegen befand sich eine erhebliche Menge. Nach den Ergebnissen seiner Versuche schließt er, daß fast die ganze Menge des verabreichten TCK unverändert ausgeatmet wird. Deichmann u. Thomas (1943) fanden bei den Kaninchen nach peroralen TCK-Verabreichungen keine Erhöhung der Glucuronide im Harn, was davon zeugen würde, daß

der TCK im Organismus eines Kaninchens keiner solchen Änderung unterliegt, deren Ergebnis Bildung eines solchen Stoffes wäre, der fähig wäre sich mit der Glucuronsäure zu binden. Lehmann u. Hasegawa (1910) geben nach Versuchen an Menschen an, daß bei einer inhalatorischen Exposition 21% der verabreichten Dosis zurückgehalten werden. Bei Inhalationsversuchen mit Affen und bei Verwendung von Radiokohlenstoff ^{14}C enthaltendem TCK fanden McCollister u.a. (1951) eine 30%ige Retention. In derselben Arbeit führen die Autoren an, daß sie Radiokohlenstoff in den Blutkarbonaten fanden sowie auch im ausgeatmeten Kohlendioxyd, dann im Harn in dem Harnstoff, in den Karbonaten und in weiteren Stoffen, die sie näher nicht identifizieren konnten. Etwa 51% des absorbierten TCK wurde erst 75 Tage nach Beendigung der Exposition ausgeatmet; die zweite Hälfte des zurückgehaltenen TCK mußte nach den Autoren durch den Harn und den Stuhl ausgeschieden werden, jedoch wurde diese Ausscheidung von den Autoren nicht quantitativ verfolgt.

Was die Verteilung von TCK in verschiedenen Organen und Geweben betrifft, befaßten sich mit dieser Frage zwei Arbeiten (Robbins 1929, McCollister u.a. 1951). In der Leber, dem Hirn, den Nieren und den Muskeln wurde die gleiche Menge von TCK gefunden als im Blut, in den Lungen, der Milz und im Herzmuskel etwa eine Hälfte dieser Menge, im Knochenmark 3mal mehr und in den Fettgeweben 8mal mehr als im Blut.

Im Rahmen einer breiteren Forschung über die Retention, die Ausscheidung und den Metabolismus einiger chlorierter Derivate der aliphatischen Kohlenwasserstoffe untersuchten wir in dieser Arbeit die Ausscheidung und d e Retention des Tetrachlorkohlenstoffes bei Ratten nach dessen subcutaner Verabreichung, seine Elimination durch den Harn und im Stuhl, seine Blutkonzentration (im Plasma und in den roten Blutkörperchen) und seine Konzentration in einigen Organen.

Die Methodik der Versuche

Zum Versuch wurden Albinorattenmännchen eines Durchschnittskörpergewichts von 275 g (245—290 g) verwendet. Den Tieren wurde subcutan 0,5 ml einer Lösung reinen, in Olivenöl gelöstem TCK injiziert. In 10 Versuchen wurden durchschnittlich immer 110 $\pm$ 3,5 mg TCK, d. h. 410 $\pm$ 15 mg TCK/kg Körpergewicht verabreicht, in 2 Versuchen wurde eine Dosis von 11 mg, d. h. 43 mg TCK/kg angewendet. Gleich nach der Injektion wurden die Tiere in einem dicht anliegenden Glaszylinder untergebracht, durch welchen gereinigte Luft mit einer konstanten Geschwindigkeit von 6 l/Std durchgesaugt wurde. Aus diesem Luftstrom, der die ausgeatmete TCK-Dämpfe wegführte, wurden in bestimmten Zeitintervallen Proben entnommen, in denen die TCK-Menge festgestellt wurde. Die Ausatmung wurde kontinuierlich immer 8—10 Std nach der TCK-Verabreichung verfolgt; in den folgenden Tagen wurde dann die TCK-Konzentration in der Ausatmungsluft alle 2 Std festgestellt, und zwar an so vielen Tagen, als es die

Empfindlichkeit der angewandten analytischen Methode erlaubte. Die Apparatur, die Art der Probenentnahme und die Berechnung der Menge des ausgeatmeten TCK waren dieselben wie bei unseren früheren Versuchen mit Schwefelkohlenstoff (Souček 1959) und Chloroform (Souček 1960).

Anderen Versuchstieren wurden 400—1000 mg reinen TCK (= 1450—3650 mg TCK/kg Körpergewicht) durch subcutane Injektion verabreicht. Im Harn und Stuhl dieser Tiere, die 24 Std gesammelt wurden, wurde die Menge des ausgeschiedenen freien TCK und sogleich auch seine Konzentration im Blut (im Plasma und in roten Blutkörperchen) und in einigen Organen der getöteten Tiere festgestellt.

Tetrachlorkohlenstoff wurde kolorimetrisch mit einer modifizierten Methode, die auf der Fujiwar-Reaktion beruht (Fujiwara 1914), festgestellt. Zu 6 ml der TCK-Lösung in Pyridin wurde 1 ml einer 25%-Lösung von Natriumhydroxyd zugegeben und diese Mischung 20 min lang in einem auf 85° C gewärmten Wasserbade erwärmt. Danach wurde das Muster unter fließendem Leitungswasser gekühlt, 5 ml der gefärbten Pyridinschicht abpipettiert, mit 2 ml Wasser geklärt und nach 10 min mit dem Photokolorimeter (Marke „Chirana", Praha) gemessen, unter Verwendung eines grünen Filters mit maximaler Durchlässigkeit bei 525 mμ. Die Färbung war während 20 min praktisch konstant. Die beschriebene Methodik ermöglichte eine Bestimmung von 2—120 μg TCK absolut. Die TCK-Konzentrationen der Muster wurden von einer Kalibrationskurve abgenommen, die auf die angeführte Weise aus den Pyridinlösungen mit bekannten TCK-Mengen bereitet wurde.

Tabelle 3. *Ergebnisse der Bestimmung des Tetrachlorkohlenstoffs in verschiedenen Milieus*

Milieu	Tetrachlorkohlenstoff gefunden %
Wasserlösung . . .	100
Harn	97
Ölemulsion	80
Blutplasma	80
Blut	50
Rote Blutkörperchen in physiologischer Lösung suspendiert	50
Leberhomogenat . .	60
Hirnhomogenat . .	65

Durch die Verwendung einer höher konzentrierten Natriumhydroxydlösung ist es gelungen, daß Kohlendioxyd, das in der Ausatmungsluft des Versuchstieres enthalten ist, keinen Einfluß auf die Entwicklung der Färbung hatte, was durch die Beimischung von Kohlendioxyd in einer Menge von 40 mg zu 2—120 μg TCK enthaltenden Proben experimentell bestätigt wurde.

Der TCK wurde aus dem Harn, der wäßrigen Stuhlsuspension, aus dem Blut (aus Plasma und der Suspension der roten Blutkörperchen in physiologischer Lösung) und aus Organhomogenaten durch den Stickstoffstrom gedrängt und in Pyridin durch zwei untereinander geschaltete Absorbern, die auf +3° C gekühlt wurden, abgefangen. Biologisches TCK enthaltendes Milieu wurde beim Stickstoffdurchleiten auf 90° C erwärmt, und das TCK-Austreiben wurde während 50 min durchgeführt; gegen das Schäumen wurden 4 Tropfen Oktylalkohol beigemischt. Die durchgeführten Kontrollversuche zeigten, daß der beigemischte TCK aus verschiedenen Milieus mit den in Tabelle 3 aufgeführten durchschnittlichen Ausbeuten zurück bestimmt werden kann. Die Mengen des TCK, die in verschiedenen Geweben des Organismus in vivo gefunden wurden, waren nach diesen Ergebnissen umgerechnet worden.

Versuchsergebnisse

1. Nach Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff (TCK) in einer Menge von 400—600 mg wurden im Harn und im Stuhl der Versuchs-

Tabelle 4. *Die ausgeatmete Menge des Tetrachlorkohlenstoffs bei Ratten, in gegebenen Stunden nach Verabreichung, in Prozenten der verabreichten Dosis ausgedrückt*

	Stunde										
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	25.	49.	73.
Grenzen	2,7—11,0	4,2—10,0	3,6—7,6	2,5—7,6	2,3—6,4	2,7—6,3	2,6—5,7	2,0—5,7	0,2—1,1	0,01—0,38	0,01—0,07
Arithmetisches Mittel	6,8	5,7	5,2	5,0	4,5	4,5	4,3	3,8	0,66	0,13	0,03
± Standardabweichung	1,2	0,58	0,44	0,47	0,41	0,40	0,33	0,34	0,06	0,03	0,007

Dosis = 110 ± 3,5 mg/Tier = 410 ± 15 mg/kg Körpergewicht. Mittel aus 10 Versuchen.

Die Ausatmung hat einen exponentiellen Verlauf, die Geschwindigkeitskonstante ist $k = 0{,}0742$, die Halbwertszeit der Ausatmung $P = 9{,}4$ Std.

tiere während 24 Std entweder fast unmeßbare Spuren von TCK gefunden oder Mengen, die nur Zehntausendstel Prozent der verabreichten Menge betrugen (8 Versuche).

2. Im Blut wurden 1 Std nach der TCK-Verabreichung Tausendstel, in einigen Fällen auch Hundertstel Prozent der verabreichten Menge von 500—1000 mg festgestellt (6 Versuche). Rote Blutkörperchen retinieren durchschnittlich 2,5mal mehr an TCK als Plasma (4 Versuche).

3. Aus den untersuchten Organen haben die Leber, die Lungen und das Gehirn denselben TCK-Gehalt als das Blut. Die Fettgewebe behalten im ganzen 20mal mehr TCK als das Blut (3 Versuche).

4. Die Ausatmung von TCK wurde verfolgt in 10 Versuchen, in denen dem Versuchstier eine TCK-Dosis von rund 110 mg gegeben wurde, und in 2 Versuchen nach einer Dosis von 11 mg TCK. Die TCK-Mengen, die in der Ausatmung der Versuchstiere in bestimmten Stunden nach Verabreichung gefunden wurden, sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

5. Gleich nach seiner Verabreichung verläuft die TCK-Ausatmung exponentiell. Aus den Durchschnittswerten der gemessenen Ausatmungsmengen in den einzelnen Stunden wurde die Geschwindigkeitskonstante der Ausatmung $k = 0{,}0742$, und die Ausatmungshalbwertszeit $P = 9{,}4$ Std berechnet. Die in den Versuchen gefundene ausgeatmete Menge TCK in den ersten 8 Std nach TCK-Verabreichung betrug durchschnittlich $40 \pm 3\%$ der verabreichten TCK-Dosis, Grenzen 26—53%, die Standard-

abweichung des arithmetischen Mittels $s = \pm 8{,}5$. Die gesamte in den Versuchen festgestellte ausgeatmete TCK-Menge betrug im Durchschnitt $90 \pm 5\%$, Grenzen 58—100%, die Standardabweichung des arithmetischen Mittels $s = \pm 15{,}2$. Die ausgeatmete TCK-Menge in den ersten 8 Std, die nach dem exponentiellen Verlauf der Ausatmung berechnet wurde, beträgt 44,2%, die gesamte ausgeatmete TCK-Menge beträgt berechnet 98%.

6. Es war möglich, Tetrachlorkohlenstoff in der Ausatmungsluft der Versuchstiere nach 73, in einigen Fällen sogar nach 98 Std nach der Verabreichung einer Dosis von 110 mg TCK, und 49 Std nach Verabreichung einer Dosis von 11 mg TCK festzustellen.

Analyse der Ergebnisse

Nach einer subcutanen Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff (TCK) gehen in den Harn und in den Stuhl nur so winzige Mengen dieses Stoffes über, daß in der quantitativen Bilanz seiner Retention und Elimination diese zwei Ausscheidungswege überhaupt nicht in Betracht kommen. Im Vergleich mit anderen chlorierten Derivaten aliphatischer Kohlenwasserstoffe wird durch den Harn im ganzen 10mal weniger TCK ausgeschieden als Chloroform (0,003%) (Souček 1960) und etwa 400mal weniger als Trichloräthylen (0,2%) (Souček u. a. 1952). Die verhältnismäßig große Menge von TCK, die Robbins (1929) in dem Stuhl seiner Versuchshunde fand, kann dadurch erklärt werden, daß er TCK direkt in den Verdauungstrakt eingebracht hat.

Die TCK-Mengen, die im Blut 1 Std nach subcutaner Verabreichung gefunden wurden, sind sehr niedrig: sie betragen Hundertstel oder auch nur Tausendstel Prozent der verabreichten Dosis. Diese in unseren Versuchen gefundenen Werte stimmen mit den Mengen, die Wells (1925) nach der TCK-Verabreichung in den Darm im Blute des Versuchshundes fand, d.h. ungefähr 0,05%, ganz gut überein. Die TCK-Werte, die im Blut unserer Versuchsratten gefunden wurden, sind noch 10—100mal niedriger als die Mengen von Chloroform, die im Blute der Ratten nach dessen subcutaner Verabreichung gefunden waren (Souček 1960). Man muß also, ebenso wie im Falle des Chloroforms, auch bei TCK voraussetzen, daß der größte Teil von TCK, der in den Organismus eingeführt wurde, in anderen Geweben als im Blut abgelagert wird und daß das Blut auch für den TCK als Überführungssystem dient, TCK aus diesen Lagergeweben in die Lungen überträgt und so seine Elimination aus dem Organismus ermöglicht.

Wie durch Berechnung bestätigt werden kann, genügen die TCK-Mengen, die im Blut gefunden werden, ganz dazu, daß die ganze verabreichte TCK-Dosis aus den Geweben in die Lungen übertritt. So wurde z. B. in einem unserer Versuche einer Ratte 500 mg TCK gegeben,

und im Blute dieses Tieres wurden 5 μg TCK/1 ml Blut gefunden. In 1 min fließt durch die Lungen einer Ratte etwa 50—80 ml Blut (Spector 1956), das in unserem Falle in 1 min in die Lungen 250—400 μg TCK beförderte, also in 1 Std 15—24 mg TCK. Während der ersten 8 Std nach der Verabreichung wird TCK praktisch jede Stunde in gleicher Menge — im Durchschnitt 5% der verabreichten Menge in 1 Std — ausgeschieden, d.h. daß in unserem Falle insgesamt 120—190 mg TCK ausgeatmet werden könnten. Nach unseren Versuchen werden während der ersten 8 Std nach der Verabreichung 40% der eingegebenen TCK-Dosis ausgeatmet, d.h. in unserem Falle 200 mg, was ganz gut mit der Menge übereinstimmt, die bei der Anwendung der oberen Grenze des normalen Herzvolumens bei der Ratte berechnet wurde.

Tetrachlorkohlenstoff hat gegenüber den roten Blutkörperchen eine höhere Affinität als gegenüber dem Plasma. Damit ist er auch dem Chloroform ähnlich, wo das Verhältnis der Menge dieses Stoffes im Plasma zu seiner Menge in den roten Blutkörperchen 1:8 ist (Souček 1960).

Die TCK-Mengen, die in der Leber, den Lungen, dem Gehirn und in den Fettgeweben gefunden wurden, stimmen mit den Ergebnissen, die von anderen Autoren erreicht wurden, völlig überein.

Der subcutan verabreichte TCK wird fast gänzlich durch die Lungen ausgeschieden. Nur zwei von zehn unserer Versuchsratten hielten eine bestimmte Menge des verabfolgten TCK zurück. Dies verursachte, daß der Durchschnitt der gemessenen ausgeatmeten TCK-Mengen etwas niedriger war als die durchschnittlich ausgeatmete Menge, die gemäß des exponentiellen Verlaufes der Ausatmung berechnet wurde.

Eine fast komplette Ausatmung wie bei TCK, wurde ähnlich auch beim Trichloräthan gefunden und zwar 99% während 12 Std (Hake u.a. 1960).

Die Geschwindigkeit der TCK-Ausatmung, charakterisiert durch seine Halbwertszeit $P = 9{,}4$ Std, ist fast die gleiche wie beim Trichloräthylen, $P = 10$ Std (Souček 1952) und etwa 2,5mal höher als beim Chloroform, $P = 24$ Std (Souček 1960).

Während 3—4 Tagen sinken die ausgeatmeten TCK-Mengen zur Null. Eben so lang könnte auch Chloroform in der Ausatmungsluft verfolgt werden (Souček 1960), jedoch Trichloräthylen höchstens nur 2 Tage (Souček 1952).

Unsere Befunde, daß von der verabreichten TCK-Menge mehr als 90% durch die Lungen ausgeschieden werden, ist in Übereinstimmung mit der früheren semiquantitativen Beobachtung von Robbins (1929), sie weicht jedoch grundsätzlich von der Beobachtung von McCollister u.a. (1951) ab, wonach nur 51% des retinierten TCK ausgeatmet wird.

Dieser auffallende Unterschied im Vergleich zu anderen Beobachtungen gleichwie die von den Autoren angegebene unverhältnismäßig lange und bei keinem anderen flüchtigen Stoff bis jetzt beobachtete Zeitdauer der Ausatmung von 75 Tagen (!) kann nicht erklärt werden, es sei denn, daß wir zugeben wollten, daß Affen, welche von den angeführten Autoren bei ihren Versuchen verwendet wurden, TCK anders retinieren und ausscheiden als die von ROBBINS verwendeten Hunde und unsere Ratten.

Einige unserer Versuchsratten behielten eine gewisse Prozentmenge des verabreichten TCK zurück. Dieser Anteil unterliegt im Organismus einer metabolischen Umwandlung. Es ist nicht bekannt, was für Abbauprodukte dabei entstünden. Mit Rücksicht auf die verhältnismäßig leichte hydrolytische Spaltung des TCK in vitro, die ähnlich wie beim Chloroform verläuft, ließe sich auch im Falle des TCK annehmen, daß seine Abbauprodukte Chlorionen, die durch den Harn ausgeschieden werden, und Kohlendioxyd, das ausgeatmet wird, sein werden. Das Kohlendioxyd, das MCCOLLISTER u.a. (1951) in der Ausatmungsluft der Affen nach der TCK-Inhalation fanden, scheint von dieser Art des TCK-Metabolismus zu zeugen.

Zusammenfassung

1. Ratten wurde in subcutaner Injektion in Olivenöl gelöster Tetrachlorkohlenstoff verabreicht, und zwar in einer Dosis von durchschnittlich 11—110 mg absolut, d. h. 43—410 mg/kg Körpergewicht, und es wurde die Quantität und Dynamik seiner Ausscheidung durch die Ausatmung verfolgt. Nach subcutaner Verabreichung der Dosen von 400—1000 mg Tetrachlorkohlenstoff absolut, d. h. 1450—3650 mg/kg Körpergewicht, wurde seine Ausscheidung durch den Harn und durch den Stuhl verfolgt und seine Konzentration im Blut und in einigen Organen bestimmt.

2. Durch den Harn und durch den Stuhl werden nur Spurmengen der eingegebenen Dosis von Tetrachlorkohlenstoff ausgeschieden, höchstens Zehntausendstel Prozent.

3. Durch die Lungen werden insgesamt 58—100%, im Durchschnitt $90 \pm 5\%$ der verabreichten Dosis Tetrachlorkohlenstoff in unveränderter Form ausgeschieden; die Standardabweichung des arithmetischen Mittels war $s = \pm 15{,}2$. Die Tetrachlorkohlenstoffausatmung verläuft gleich vom Anfang an exponentiell; die Geschwindigkeitskonstante der Ausatmung ist $k = 0{,}0742$, die Ausatmungshalbwertszeit $P = 9{,}4$ Std. Die gesamte Menge des Tetrachlorkohlenstoffs, die vom Augenblick seiner subcutanen Verabreichung bis ins Unendliche ausgeatmet wird, beträgt 98%, nach dem exponentiellen Verlauf berechnet. Tetrachlor-

kohlenstoff in der Ausatmungsluft der Ratten konnte 73—98 Std nach der Verabreichung einer Tetrachlorkohlenstoff-Dosis von 110 mg und in 49 Std nach einer Dosis von 11 mg verfolgt werden.

4. Im Blut finden sich durchschnittlich 0,005—0,01% der verabreichten Dosis von Tetrachlorkohlenstoff. Die roten Blutkörperchen retinieren ungefähr 2,5mal mehr Tetrachlorkohlenstoff als Plasma.

5. Die Leber, die Lungen und das Gehirn enthalten ungefähr dieselben Mengen, das Fettgewebe 20mal mehr Tetrachlorkohlenstoff als Blut.

6. Es wird die Art des möglichen Metabolismus des Tetrachlorkohlenstoffs im Organismus diskutiert.

Literatur

Deichmann, W. B., and G. Thomas: J. industr. Hyg. **25**, 286 (1943). Zit. v. Oettingen u.a.

Fujiwara, K.: Über eine sehr empfindliche Reaktion zum Chloroformnachweis. S.-B. naturforsch. Ges. Rostock **6**, 33 (1914).

Gallagher, C. H., and R. A. Zimmonds: Prophylaxis of Poisoning by Carbon Tetrachloride. Nature (Lond.) **184**, 1407 (1959).

Gross, E.: Medicine chem. aspects **2**, 119 (1934). Zit. Williams.

Hake, C. L., T. B. Waggoner, D. N. Robertson and V. K. Rove: The metabolism of 1,1,1-Trichloroethane by the rat. Arch. Environm. Hlth **1**, 23 (1960).

Icén, A. L., and J. A. Huovinen: The effect of acute carbon tetrachloride poisoning on the sulfhydryl content of the rat liver. Acta path. microbiol. scand. **47**, 297 (1957).

Judah, J. D.: The micro- and ultramicro-determination of chlorine in organic compounds. Biochem. J. **45**, 69 (1949).

—, and K. R. Rees: Mechanism of action of carbon tetrachloride. Fed. Proc. **18**, 1013 (1959).

Lehmann, K. B., u. Hasegawa: Studien über die Absorption chlorierten Kohlenwasserstoffe aus der Luft durch Tier und Mensch. Arch. Hyg. (Berl.) **72**, 327 (1910).

—, u. L. Schmidt-Kehl: Die 13 wichtigsten Chlorkohlenwasserstoffe der Fettreihe vom Standpunkt der Gewerbehygiene. Arch. Hyg. (Berl.) **116**, 131 (1936).

McCollister, D. D., W. H. Beamer, G. J. Atchinson and H. C. Spencer: Absorption and elimination of carbon tetrachloride in monkeys. J. Pharmacol. exp. Ther. **102**, 112 (1951).

Oettingen, W. F. v., C. C. Powell, N. E. Sharpless, W. S. Alford and L. J. Pecora: Comparative studies of the toxicity and pharmacodynamic action of chlorinated methanes. Arch. int. Pharmacodyn. **81**, 17 (1950).

Robbins, B. H.: The absorption, distribution and excretion of carbon tetrachloride in dogs. J. Pharmacol. exp. Ther. **37**, 203 (1929).

Roubal, J.: Über die Halogenkohlenwasserstoffe vom Gesichtspunkt des Arbeitsarztes. [Tschechisch.] Vortr. II. Congr. Arbeitsmed. Praha 1949, S. 424.

Smith, W. W.: The acute and chronic toxicity of methyl chloride. J. industr. Hyg. **29**, 185 (1947).

Součeк, B.: Ausscheidung von Stoffen aus dem Organismus. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **4**, 188 (1952).

— Resorption und Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **11**, 403 (1959).

— Das Schicksal des Chloroforms im Organismus der Ratte. [Tschechisch.] Pracov. Lék. (1960, im Druck).

—, J. Teisinger u. E. Pavelková: Resorption und Ausscheidung von Trichloräthylen beim Menschen. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **4**, 31 (1952).

Spector, W. S.: Handbook of biological data. Philadelphia and London: W. B. Saunders Company 1956.

Sperling, F., F. J. Macri u. W. F. v. Oettingen: Distribution and excretion of intravenously administered methyl chloride. Arch. industr. Hyg. **1**, 215 (1950).

Vlachová, D.: Methodik der Bestimmung der Stoffwechselprodukte des Trichloräthylens. [Tschechisch.] Pracov. Lék. **7**, 98 (1955).

Wells, H. S.: A quantitative study of the absorption and excretion of the anthelmintic dose of carbon tetrachloride. J. Pharmacol. exp. Ther. **25**, 235 (1925).

Williams, R. T.: Detoxication mechanisms, p. 26. London: Chapman & Hall 1959.

Dr. B. Součeк,
Praha-Smichov (ČSSR), Liebknechtova 55

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 384—393 (1961)

Aus dem Staatlichen Institut für Arbeitsmedizin (Direktor: Dr. med. Miklós Timár) und aus der Oto-Rhino-Laryngologischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Gyula Varga) Budapest

Otologische Untersuchungen bei Caissonarbeitern

Von

I. Rózsahegyi und B. Gömöri, Budapest

(Eingegangen am 21. Januar 1961)

Das Menièresche Syndrom ist nach der akuten Osteoarthralgie die nächsthäufigste Erscheinungsform der Dekompressionskrankheit. Schon diese Tatsache spricht für eine höhere Anfälligkeit des Innenohres bei der Caissonkrankheit. In der Literatur liegen nur wenige Arbeiten vor, die über die otologische Untersuchung zahlreicher Caissonarbeiter berichten. Bassoe untersuchte 161 Caissonkranke 1 Jahr oder mehrere Jahre nach der Beendigung der Arbeit. Er fand bei 87 Ohrenveränderungen und bei 67 Hörverlust. Die Untersuchungen erstreckten sich nicht auf die Genese des Hörverlustes und haben die Frage nicht geklärt, ob ein Barotrauma, Innenohr- oder zentralnervöse Erkrankung sie verursacht hat. In der letzten Zeit hat Palmgren über die systematische Untersuchung von 173 Caissonarbeitern berichtet, die mit Audiometrie ergänzt wurde. Die Frage der Lärmschädigung wurde von ihm auch erörtert.

Über die Entstehung der Labyrinthveränderungen sind mehrere Theorien bekannt. Jakobson hält sie für die Folgen der Aeroembolisation der Innenohrgefäße. Seine Annahme wird von Tierexperimenten und pathologisch-anatomischen Befunden gestützt. Alt fand im Tierversuch, Panse bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen in der Schnecke und in den Bogengängen Blutungen. In den Tierversuchen von Otani waren die Zellen des Cortischen Organs geschwollen, die Zellgrenzen unregelmäßig. In den subepithelialen Geweben der Cristae acusticae war eine Lymphocyteninfiltration, um den VIII. Hirnnerven eine monocytäre und leukocytäre Infiltration nachweisbar. Im Gehörorgan der an schwerer Dekompressionskrankheit eingegangenen Tiere beobachtete er zahlreiche Luftbläschen.

Es erhob sich die Frage: wird das besonders empfindliche Innenohr vom Dekompressionstrauma nicht berührt, wenn es zwar zu subjektiven Beschwerden seitens des Innenohrs nicht gekommen ist, die Möglichkeit einer Gasbläschenbildung — als pathogenetische Grundlage der Caissonkrankheit — aber doch bestanden hat, die entweder zu einer manifesten Erkrankung anderer Organe geführt hat oder sogar gänzlich latent blieb?

Um diese Frage zu beantworten, haben wir während der Bauarbeiten der Untergrundbahn in Budapest 183 Caissonarbeiter untersucht, und zwar 131 anläßlich einer akuten Manifestation der Dekompressionskrankheit beliebiger Lokalisation (Gruppe B), und 52 anläßlich der periodischen Kontrolluntersuchung, ohne jedwede Beschwerden oder Krankheitszeichen (Gruppe A). Die Untersuchten waren unter einem Druck bis 3,4 atü tätig.

Methodik

Die Untersuchungen betrafen beide Zweige des VIII. Hirnnerven in morphologischer und funktioneller Hinsicht und wurden in der Gruppe „A" bei der periodischen Kontrolluntersuchung, bei der Gruppe „B" frühestens 36 Std, spätestens 10 Tage nach der Dekompressionserkrankung zum ersten Male ausgeführt. In jedem Falle wurde otoskopisch untersucht.

Die Funktion des N. cochlearis wurde mit Stimmgabel und Flüstersprache geprüft; diese Untersuchungen ergaben jedoch keine eindeutig verwertbaren Abweichungen, die audiometrische Untersuchung zeigte aber bedeutende und gut wertbare Resultate über die Änderungen des Gehörs. Es schien somit zweckmäßig, die Funktionsstörungen des N. cochlearis auf Grund des Audiogramms zu beurteilen.

Die Audiometrie wurde mit einem S. D. 2-Apparat nach Peters mit reinen Tönen ausgeführt und in 27 Fällen wurde auch die Regression nach Fowler untersucht. Aus der Untersuchung haben wir alle ausgeschlossen, die vorher in einer Lärmexposition tätig waren, eine Mittelohrerkrankung erlitten hatten, oder Trommelfellveränderungen zeigten, die auf eine solche schließen ließen.

Die Funktion des N. vestibularis wurde mit der Beobachtung der Spontansymptome, mit kalorischer Reizung und in einzelnen Fällen mit der Untersuchung im Drehstuhle geprüft. Letztere Untersuchungsmethode wurde jedoch nur selten angewandt, da die Mehrzahl der Patienten während oder nach der Untersuchung mit lebhaften vegetativen Symptomen, gelegentlich recht unangenehm reagierte. Diese Beobachtung stand in Einklang mit der Klage vieler Kranken, daß sie wegen sehr lebhafter vestibulär-vegetativer Reaktionen Verkehrsmittel nicht oder nur schwierig benützen können, und sie berichteten auch darüber, daß zur Auslösung dieser Beschwerden der bloße Anblick der Fahrzeuge in Bewegung genügt.

Die kalorische Untersuchung geschah nach Veits (modifiziert) und wurde bei einzelnen auch mit der Untersuchung nach Kobrak ergänzt. Aus verschiedenen Gründen konnte die Kalorisation nur bei 49 Personen der Gruppe A und bei 125 der Gruppe B ausgeführt werden.

Die Altersverteilung der Untersuchten ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Durchschnittsalter der Gruppe A war 34,5, der Gruppe B 31,6 Jahre.

Unsere Untersuchungsbefunde wurden so gruppiert, daß wir in bezug auf die Funktion des N. cochlearis einerseits das arithmetische Mittel

des auf beiden Ohren für die 8 untersuchten Frequenzen für Luftleitung ermittelten Hörverlustes, andererseits den Mittelwert des Hörverlustes beider Ohren auf C_5 berechneten; daraus haben sich dann die von der Skala des Audiometers abweichenden Resultate ergeben. Der für die Knochenleitung festgestellte Hörverlust war mit dem der für Luftleitung gefundenen identisch oder größer als dieser. Als Grenze des Krankhaften haben wir statt 15 dB, wie allgemein üblich, 20 dB festgesetzt, um nur sicher pathologische Werte zu verwenden. Unsere Befunde sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 1. *Altersverteilung der Untersuchten*

Lebensalter	Gruppe A (Gesunde)		Gruppe B (Dekompressionskranke)	
	Zahl der Personen	%	Zahl der Personen	%
bis 25	4	7,7	20	15,3
26—30	17	32,6	43	32,8
31—35	11	21,2	33	25,2
36—40	4	7,7	24	18,3
41—45	11	21,2	10	7,6
46	5	9,6		0,8
Insgesamt	52	100,0	131	100,0

Tabelle 2. *Durchschnitt des Hörverlustes beider Ohren, auf alle Frequenzen berechnet und auf C_5*

Hörverlust beider Ohren, arithmetisches Mittel in dB	Durchschnitt aller Frequenzen				C_5			
	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe A		Gruppe B	
	Zahl der Personen	%	Zahl der Personen	%	Zahl der Personen	%	Zahl der Personen	%
Unter 20	31	59,6	39	29,8	15	28,8	24	18,3
Über 20	21	40,4	92	70,2	37	71,2	107	81,7
Insgesamt	52	100,0	131	100,0	52	100,0	131	100,0

Tabelle 3. *Resultate der Untersuchung des N. vestibularis*

Bezeichnung der Gruppe	Dauer des Nystagmus nach Veits (modifiziert)	Gruppe A				Gruppe B			
		rechts		links		rechts		links	
			%		%		%		%
1. Normal	60—90 sec	40	81,6	38	77,6	72	57,6	69	55,2
2. Übergangsgruppe	55—59 sec	1	2,1	5	10,2	12	9,6	15	12,0
3. Hypästhesie	unter 54 sec	8	16,3	6	12,2	39	31,2	38	30,4
4. Kompletter Ausfall	—					2	1,6	3	2,4
		49	100,0	49	100,0	125	100,0	125	100,0

Die Befunde der Untersuchungen des N. vestibularis haben wir — wie aus Tabelle 3 ersichtlich — in 4 Gruppen geteilt und betrachteten

die Nystagmusdauer als pathologisch, wenn sie weniger als 55 sec betrug. Wir sind uns darüber im klaren, daß eine kürzere Nystagmusdauer als 55 sec gelegentlich auch bei Personen mit vollkommen intaktem Gleichgewichtsorgan vorkommt. Aber die Zahl solcher Fälle ist zu gering, um unsere Resultate wesentlich beeinflussen zu können, anderseits beeinflußt dieser Umstand den Vergleich der beiden (A und B) Gruppen nicht.

Die Resultate sind aus Tabelle 4 ersichtlich[1].

Tabelle 4. *Häufigkeit der pathologischen Cochlearis- und Vestibularisfunktionen*

	Normale Cochlearfunktion		Pathologische Cochlearfunktion		Zusammen	
		%		%		%
Gruppe A (Gesunde)						
Normale Vestibularisfunktion . .	23	46,0	18	36,0	41	82,0
Pathologische Vestibularisfunktion	3	6,0	6	12,0	9	18,0
Gruppe A insgesamt	26	52,0	24	48,0	50	100,0
Gruppe B (Kranke)						
Normale Vestibularisfunktion . .	25	19,8	53	42,1	78	61,9
Pathologische Vestibularisfunktion	12	9,5	36	28,6	48	38,1
Gruppe B insgesamt	37	29,3	89	70,7	126	100,0

Ergebnisse

Tabelle 4 zeigt die normalen und pathologischen Resultate der Cochlearis- und der Vestibularisuntersuchung (den oben erwähnten Grenzen des Pathologischen entsprechend). Daraus ist zu ersehen, daß in der Gruppe A (Gesunde) die pathologischen Befunde sowohl des Cochlearis (48,0%), wie auch des Vestibularis (18%) wesentlich seltener sind als in der Gruppe B (pathologische Cochlearisbefunde 70,7%, Vestibularisbefunde 38,1%). Beide Funktionen waren bei den einzelnen Mitgliedern der Gruppe A in 46,0%, der Gruppe B in 19,8% normal.

Besprechung

Die Statistik der erhobenen Befunde ergibt somit eine hohe Beteiligung des Hör- und Gleichgewichtsorgans an den Folgen des Dekompressionstraumas, und zwar nicht allein bei jenen, die momentan an einer manifesten Erkrankung litten, sondern auch bei denjenigen, die sich bei der periodischen Untersuchung völlig beschwerdefrei bezeichneten. Die otologischen Abweichungen von der Norm sind aber bei den Manifest-Kranken wesentlich häufiger als bei denen, die an keiner aktuellen Caissonkrankheit leiden. Wir müssen annehmen, daß die im Vergleich

[1] Die Unterschiede zwischen den Zahlen der einzelnen Tabellen (Tabelle 2, 3 und 4) ergeben sich z.T. aus den berechneten Werten beider Ohren, z.T. daraus, daß, wie schon erwähnt, bei der Kalorisierung einzelne Patienten ausfielen.

zur Norm häufigen pathologischen Befunde mit den früher überstandenen Dekompressionserkrankungen oder mit einem latent gebliebenen Dekompressionstrauma zusammenhängen.

Wie kommt es aber, daß auch die „normalen", beschwerdefreien Caissonarbeiter der Gruppe A fast in der Hälfte der Fälle eine pathologische Cochlearisfunktion, in fast $^1/_5$ der Fälle eine pathologische Vestibularisfunktion zeigen?

1. Die Arterien des Labyrinths und der Schnecke sind Endarterien, ein Kollateralkreislauf kann also die entstehende Störung nicht kompensieren.

2. Die Gebilde des Innenohres sind schwach vascularisiert: in der Zona pectinata, Membrana Reissneri und auf der Oberfläche des Limbus spiralis sind keine Gefäße vorhanden. Die an sich schon ärmliche Gefäßversorgung wird mit der aus der Endolymphe im Laufe der Dekompression freiwerdenden Gasmenge noch überlastet.

3. Die Gefäße sind im engen, geschlossenen Knochenkanal nur in sehr beschränktem Maße einer Kaliberänderung fähig.

4. Die Endolymphe ist infolge ihrer geringen Viscosität in übersättigtem Zustande für die autochthone Bläschenbildung besonders geeignet.

5. Die rauhe Oberfläche der Otholithen begünstigt die Bläschenbildung.

6. Die Expansion der Gasbläschen während der Druckverminderung steigert stark den Druck im engen Knochenraum des Labyrinths.

7. Das Sinnesepithel der Schnecke und der Bogengänge ist Hypoxie gegenüber äußerst empfindlich. Seine — auch nur vorübergehende — Ernährungsstörung führt bald zur Atrophie.

Es ist also sehr wahrscheinlich, daß außer der sich zumeist in der Form des Ménièreschen Syndroms manifestierenden Erkrankung des Innenohrs zugleich mit der Erkrankung anderer Organe oder auch ohne jedwede Beschwerden es zur Schädigung des Labyrinths kommt, die dann bei der gelegentlichen Untersuchung im momentanen Zustande des Verlaufes des pathologischen Prozesses oder in ihrem endgültigen Restzustande entdeckt wird. Die Vorbedingung ihrer Entstehung ist aber immer ein solcher Vorgang, der während der Dekompression die Supersaturation der Gewebe und der Gewebsflüssigkeiten, somit die Bildung von Gasbläschen ermöglicht.

Im Verlauf der Dekompressionserkrankung des Innenohrs unterscheidet Bertoin 3 Typen:

1. Im Laufe von 2—3 Wochen bilden sich die Symptome allmählich zurück, das Gehör wird — auch nach ganz schweren Anfangssymptomen — wieder normal. Das Schwindelgefühl verschwindet, die Ansprechbarkeit des Vestibularis kehrt wieder: die Heilung ist komplett.

2. Obwohl sich der Zustand fortlaufend bessert, wird die Genesung doch nicht komplett.

3. Die Läsionen bleiben unverändert und werden definitiv.

Wie auch BERTOIN betont, sind die subjektiven Beschwerden und die objektiven Befunde nicht immer im Einklang. Die schweren initialen Symptome bedeuten nicht immer eine ungünstige Prognose, und einer anfänglichen Besserung kann wieder eine Verschlechterung des Zustandes folgen.

Das weitere Schicksal der Labyrinthläsion hängt von verschiedenen Faktoren, wie die Größe und Dauer der Schädigung, anatomische oder funktionelle Eigenheiten usw. ab; sie kann schnell oder langsam heilen, zur partiellen oder totalen Restitution führen oder — in extremen Fällen — in einem dauerhaften Ausfall der Labyrinthfunktion enden. Je näher zum Zeitpunkt des Dekompressionstraumas untersucht wird, um so wahrscheinlicher ist es, daß durch die otologische Untersuchung eine Abweichung von der normalen Funktion nachgewiesen wird.

Es kann heute noch nicht mit Sicherheit entschieden werden, warum soviel häufiger die Cochlearisfunktion (bei der Gruppe A in 48%, bei der Gruppe B in 70,7%) als die Vestibularisfunktion (bei der Gruppe A in 18%, bei der Gruppe B in 38,1%) pathologisch gefunden wird. Für die Erklärung gibt es zwei Möglichkeiten: 1. Der Endapparat des N. cochlearis ist dem Dekompressionstrauma gegenüber empfindlicher als der des N. vestibularis. 2. Die Untersuchungsmethode des N. cochlearis (die Audiometrie) ist empfindlicher und genauer, als die des N. vestibularis und ist somit imstande, schon geringere Änderungen der Funktion festzustellen, als die des Vestibularis.

Der festgestellte Hörverlust könnte theoretisch auch die Konsequenz eines physiologischen Alterungsprozesses oder einer Lärmexposition sein; schließlich kann bei der akuten Erkrankung ein dem Ménièreschen Syndrom entsprechendes Krankheitsbild infolge der Läsion der bulbären Vestibularisbahnen und -kerne zustandekommen, das wir als Pseudo-Ménière-Syndrom bezeichnen. In unseren Fällen haben wir keine Befunde erhoben, die auf eine zentrale Läsion hingedeutet hätten. Die erste Möglichkeit wird wohl kaum in Betracht gezogen werden müssen, da über $^2/_8$ der Gruppe A und über $^9/_{10}$ der Gruppe B unter 40 Jahren waren, somit die Wahrscheinlichkeit der Rolle einer Presbyakusis kaum angenommen werden kann. Überdies war der Hörverlust bei der Gruppe B höher, das Durchschnittsalter jedoch niedriger (31,6 Jahre), als bei der Gruppe A (34,5 Jahre).

Das chronische akustische Trauma muß als ätiologischer Faktor auch in Erwägung gezogen werden: bei der verrichteten Arbeit kommen lärmende Arbeitsprozesse, wie die Anwendung der Preßluft-Werkzeuge sowie das Ein- und Ausströmen der Luft unter hohen Druckdifferenzen in Betracht.

Gegen die entscheidende ätiologische Rolle der Lärmeinwirkung sprechen folgende Umstände:

1. Der Hörverlust der Gruppe A ist wesentlich geringer, als der der Gruppe B, obwohl die Dauer ihrer in Caisson verbrachten Tätigkeit größer war (s. Tabelle 5).

2. Unter denselben Umständen (jedoch nicht parallel) kommt es auch zur Schädigung der Vestibularisfunktion.

Tabelle 5. *Hörverlust, Arbeitsdauer und überstandene Dekompressionserkrankungen*

Zahl der überstandenen Dekompressionserkrankungen	Arbeitsdauer 6—12 Monate unter 20 dB	6—12 Monate über 20 dB	13—18 Monate unter 20 dB	13—18 Monate über 20 dB	19—24 Monate unter 20 dB	19—24 Monate über 20 dB	25—30 Monate unter 20 dB	25—30 Monate über 20 dB	31—36 Monate unter 20 dB	31—36 Monate über 20 dB	37—42 Monate unter 20 dB	37—42 Monate über 20 dB	Insgesamt unter 20 dB	Insgesamt über 20 dB	Zusammen	% der Fälle unter 20 dB
0	—	2	—	2	6	4	2	4	1	5	—	—	9	17	26	34,6
1	—	—	—	4	9	3	1	5	—	—	2	—	12	12	24	50,0
2	—	—	1	1	1	5	2	—	—	—	—	2	4	8	12	33,3
3	—	—	—	—	1	5	2	2	2	2	—	—	5	9	14	35,8
4	—	—	1	1	1	5	—	4	—	—	—	—	2	10	12	16,7
5	—	—	—	—	—	2	1	1	—	—	—	—	1	3	4	25,0
6	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	1	1	2	50,0
7	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	2	1	3	4	25,0
über 7	—	—	—	—	2	4	1	3	—	2	—	—	3	9	12	25,0
Insgesamt	—	2	2	6	20	28	10	20	4	10	2	4	38	72	110	
	0%		25,0%		41,7%		33,3%		28,6%		33,3%		34,5%			

Die Zusammenstellung betraf jene 110 Arbeiter, über deren Arbeitszeit in Druckluft genaue Daten bekannt waren.

3. In einem ziemlich bedeutenden Anteil (40%) war der pathologische audiometrische Befund nur an einem Ohre zu erheben, wobei die andere Seite unberührt blieb. Bei der Caissonarbeit bestehen aber keine Umstände (ständige einseitige Lärmbelastung), die das überwiegende Betroffensein eines Ohres durch das akustische Trauma erklären würden.

4. Im Ablauf der frischen Fälle wäre im allgemeinen bei einer Lärmschädigung eine Besserung des Gehörs zu erwarten. Bei Patienten aber, die wir über 11—90 Tage hindurch beobachtet haben, war das nur bei einem Viertel der Fälle festzustellen; die Befunde eines zweiten Viertels blieben unverändert und die Hälfte der Fälle zeigte eine Steigerung des Hörverlustes, was als Folge der Lärmwirkung nach Aufhören der Exposition nur ausnahmsweise anzunehmen wäre.

5. Die Häufigkeit der pathologischen Befunde nahm mit der zunehmenden Dauer der im Caisson verbrachten Arbeitszeit nicht eindeutig zu; sie schien noch eher mit der Zahl der überstandenen

Dekompressionserkrankungen in Zusammenhang zu stehen (s. Tabelle 5). Eine enge Korrelation ist aber auch hier nicht festzustellen.

Es ist anzunehmen, daß — wie bei anderen Formen der Dekompressionskrankheit — eine durch morphologische und funktionelle Gegebenheiten bestimmte Organdisposition besteht. Diese äußert sich darin, daß bei wiederholter Erkrankung die Lokalisation und der Ablauf der Krankheit immer wieder gleich sind. Besteht eine Organdisposition des Innenohrs, so ist es vielleicht möglich, daß bei Dekompressionen, die sonst keine manifeste Krankheitserscheinungen erzeugen, es zu einer Schädigung des Innenohrs und besonders des empfindlichen N. cochlearis kommt. Noch mehr tritt eine solche ein, wenn es auch zu einer manifesten Erkrankung gekommen ist. Besteht aber keine Organdisposition des Innenohrs, so kann es gut vorkommen, daß bei (eventuell auf der Basis der Disposition eines anderen Organs) noch so häufiger Erkrankung es nicht zur Läsion des N. cochlearis kommt; daraus könnten sich die 25% der Fälle ergeben, die sogar nach mehr als 7 Dekompressionserkrankungen noch eine intakte cochleare Funktion aufweisen.

Um die Rolle der Lärmwirkung weiter zu klären, haben wir die Wärter untersucht, die in der Sanitätsschleuse ihren Dienst geleistet haben. Obwohl auch diese Arbeit nicht ganz frei von Lärmeinwirkung ist, da die ein- und ausströmende Luft ein hohes, scharfes Geräusch verursacht, so ist die Lärmexposition doch wesentlich geringer als im Caisson, da doch die Lärmwirkung nur von kurzer Zeitdauer ist. Zufolge technischer Fehler der Sanitätsschleuse erkrankten zwei der Wärter an einer Dekompressionserkrankung. In beiden Fällen traten sowohl Cochlearis- als auch Vestibularisstörungen auf.

B. I., 31jähriger Sanitätsschleusenwärter, erkrankte 1 Std nach der Ausschleusung: Sein Allgemeinbefinden war schwer gestört, am ganzen Körper zeigte sich Cutis marmorata, Juckreiz, es traten Hustenanfälle auf, und er wurde dyspnoisch. Nachher zeigte die Audiometrie am rechten Ohr einen durchschnittlichen Hörverlust von 33 dB, am linken Ohr von 31 dB; der Verlust betrug bei C_5 an beiden Ohren 35 dB. Nach 5 Wochen wies die Audiometrie rechts einen durchschnittlichen Hörverlust von 29 dB, links 49 dB, bei C_5 war der Verlust rechts 35 dB, links 45 dB. Der Befund des Vestibularis war beiderseits normal.

D. S., 41jähriger Sanitätsschleusenwärter, bekam $^1/_4$ Std nach dem Ausschleusen Übelkeit, Brechreiz, er wurde schwindelig; es trat Marmorhaut auf, und der Patient hat später erbrochen. Das Schwindelgefühl hörte auch in der Sanitätsschleuse nicht auf. Seine Befunde sind in Tabelle 6 dargestellt. Nach einem Vierteljahr zeigte die Funktion des Cochlearis eine Verschlechterung, die des Vestibularis eine Besserung.

Tabelle 6. *Otologische Befunde des Sanitätsschleusenwärters D. S.*

Datum der Untersuchung	Durchschnittlicher Hörverlust von 8 Frequenzen in dB		Hörverlust bei C_5 in dB		Dauer des calorischen Nystagmus in Sekunden	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
15. 3.	44	39	85	75	0	35
27. 4.	55	80	90	95	65	35
17. 6.	77	75	110	100	50	50

Diese beiden Fälle beweisen, daß die Veränderungen in der Funktion des Cochlearis auch ohne Lärmwirkung als Folgen des Dekompressionstraumas zustande kommen können.

Für die Diagnostik, Therapie, Prophylaxe und Begutachtung der Caissonkrankheit ergeben sich aus unseren Feststellungen mehrere Schlüsse.

1. Um über einen entsprechenden Ausgangsstatus zu verfügen, scheint es ratsam, vor Beginn der Tätigkeit in Druckluft bei einem jeden Caissonarbeiter den otologischen Befund zu erheben.

2. Es ist ratsam, einen jeden Fall von Dekompressionskrankheit beliebiger Lokalisation auch otologisch zu untersuchen, ungeachtet dessen, ob subjektive Beschwerden auf Erkrankung des Labyrinths hinweisen oder nicht.

3. Wird während einer Dekompressionskrankheit eine otologische Abweichung dem Ausgangsstatus gegenüber festgestellt, so ist diesem Befund Aufmerksamkeit zuzuwenden, da er für das Bestehen einer *generellen* Dekompressionserkrankung, aber gegen die *lokale* Genese derselben spricht. Daraus müssen auch die entsprechenden therapeutischen Konsequenzen gezogen werden.

4. Je früher die otologische Untersuchung ausgeführt wird, um so wahrscheinlicher ist es, Zeichen der Läsion des Labyrinths zu finden.

5. Die Wahrscheinlichkeit ist größer, eine Funktionsstörung des Cochlearis als die des Vestibularis zu finden. Am empfindlichsten scheint C_5 zu sein.

6. Sind andere ätiologische Faktoren auszuschließen, so spricht — falls die Natur der Erkrankung überhaupt die Annahme einer Dekompressionskrankheit zuläßt — bei einem Caissonarbeiter bei einer Erkrankung zweifelhafter Genese eine otologische Abweichung von der Norm für die Entstehung des Krankheitsbildes als Folge einer Dekompressionskrankheit, das Fehlen einer solchen dagegen. Je ferner aber der Zeitpunkt der otologischen Untersuchung von dem des vermutlichen Dekompressionstraumas liegt, um so mehr verliert der *negative* Befund an Beweiskraft.

Zusammenfassung

Es wurden otologische Untersuchungen bei 183 Caissonarbeitern ausgeführt: bei 52 anläßlich der periodischen Kontrolluntersuchung, bei 131 nach einer akuten Dekompressionserkrankung.

Die Häufigkeit der pathologischen Abweichungen in der Funktion des N. cochlearis (mittels Audiometrie) und des N. vestibularis wurde untersucht, die Befunde analysiert und ihre Konsequenzen für Prophylaxe, Diagnostik und Therapie erörtert.

Literatur

Alt, F.: Die Erkrankungen des Gehörorgans bei Caissonarbeitern, Tauchern und Luftschiffern. Wien 1918.

Alt-Heller-Mager-v. Schrötter: Pathologie der Luftdruckerkrankung des Gehörorgans. Mschr. Ohrenheilk. **31**, (1897).

Bassoe, J. P.: Compressed air disease. J. nerv. ment. Dis. **38**, 368—369 (1911).

Bertoin, R.: Pronostic eloigné d'accidents labyrinthiques par decompression. Ann. Oto-laryng. (Paris) **4**, 407 (1934).

Chossegros, R., L. Roche et L. Migeon: Les atteintes vestibulaires graves dans la maladie des caissons. Arch. Mal. prof. **14**, 211 (1953).

Denker, A., u. O. Kahler: Lehrbuch der Hals-, Nasen und Ohrenkrankheiten, III. A. Peyser 303. Berlin u. München 1927.

End, E.: Zit. Chossegros.

Heller, R., W. Mager u. W. v. Schrötter: Luftdruckerkrankungen. Wien 1900.

Hermann, G.: Über Caissonkrankheit. Volkmans klin. Vortr. **334**, (1912).

Lestienne: Zit. Bertoin.

Magnus, R.: Über das Verhalten des Gehörorgans in komprimierter Luft. Arch. Ohrenheilk. **1** (1864).

Otani, N.: Zur Pathologie des Gehörorgans bei der experimentell erzeugten Caissonkrankheit. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. **16** (1931).

Palmgren, R.: Work under compression and in noisy environments. Acta otolaryng. (Stockh.) **51**, 165 (1960).

Panse, R.: Zit. Bertoin.

Rózsahegyi, I.: Die Rolle der Disposition bei der Entstehung der Dekompressionskrankheit. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 347—353 (1959).

—, u. I. Soós: Caissonkrankheit und Zentralnervensystem. Arbeitsmed. H. 30 (1956).

Schrötter, W. v.: Über Schädigung des Organismus bei Verminderung des äußeren Luftdrucks. Verh. Dtsch. Path. Ges. Berlin 1902.

Thost, A.: Die Caissonerkrankung beim Bau des Hamburger Elbtunnels. Arch. Ohrenheilk. **108** (1921).

Tomka, J.: Über die Ohrenkrankheiten bei Caissonarbeit. Arch. Ohrenheilk. **50** (1896).

Wanibuchi, G.: Über die Beziehungen zwischen den Schädigungen der Gehörorgane durch Schallreiz und Luftdruck. Ref. in Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. **8**, 742 (1926).

Zuntz, E.: Zur Pathogenese und Therapie der durch rasche Druckänderung erzeugten Krankheiten. Fortschr. Med. **13** (1895).

Dozent Dr. István Rózsahegyi,
Budapest, IX, Nagyvárad tér 2

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 394—409 (1961)

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann) und
aus dem Fabrikärztlichen Dienst der Ciba Basel (Prof. Dr. Hch. Buess)

Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste beim beruflichen malignen Harnblasentumor

Von

Reinhold Link, Basel

(Eingegangen am 5. Januar 1961)

An Hand des Sektionsmateriales des Pathologisch-anatomischen Institutes Basel vom Jahre 1930—1959 wird die Häufigkeit des Auftretens von primären malignen Tumoren bei Vorliegen eines anderen, vom ersten unabhängigen malignen Harnblasentumors erörtert.

Es stellen sich die folgenden Fragen:

1. Sind die malignen Harnblasenmehrfachtumoren das Ergebnis eines Zufalls, ist die spezielle Multiplizität das Resultat einer natürlichen Kombination oder besteht ein kausaler Zusammenhang?

2. Treten neben einem durch die sog. Anilin-Substanzen hervorgerufenen malignen Harnblasentumor andere maligne Tumoren häufiger auf als bei einem anderen malignen Harnblasentumor, dessen Ätiologie unbekannt ist?

3. Weist eine auffällig gehäufte zweite Lokalisation des weiteren malignen Primärtumors neben dem malignen Harnblasentumor darauf hin, daß die sog. Anilin-Substanzen in bestimmten anderen Organen häufiger maligne Tumoren erzeugen?

1. Historische Einleitung

Die ersten Beobachtungen von beruflich bedingten Harnblasentumoren stammen von Rehn, die er 1895 auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie darlegte. Von 45 Arbeitern, die in einem Fuchsin-Raum arbeiteten, bekamen 2 papilläre Fibrome und der dritte ein Sarkom der Harnblase.

Aus dem Material von S. G. Leuenberger, der das Basler Krankengut durchsuchte, geht hervor, daß bereits 1888 ein Färber mit 66 Jahren infolge eines Blasencarcinomes ad exitum kam. Dieser Patient arbeitete während einer nicht bekannten Zeitspanne in einer Seidenfärberei.

Weitere Mitteilungen über beruflich bedingte Harnblasentumoren stammen von Leichtenstein, der 1898 bei einem Naphthol-Naphthylamin-Arbeiter ein Harnblasensarkom und bei einem Toluidin-Arbeiter einen Harnblasentumor unbestimmten Charakters beobachtete. Es folgen Angaben verschiedener Autoren.

1904 konnte Rehn, der inzwischen seine Beobachtungen fortgesetzt hatte, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie über 20 weitere Fälle von Harnblasentumoren bei Anilin-Arbeitern berichten. Bei 7 von diesen Tumoren ließen sich keine näheren Angaben über den histologischen Aufbau machen, 8 waren Carcinome, 5 Papillome.

Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie gab nun Rehn den Auftrag, eine Sammelforschung über die Geschwulstentwicklung bei den Arbeitern der deutschen Anilinfarbenindustrie in die Wege zu leiten.

1905 beschrieb Rehn den ersten Fall eines Harnblasenmehrfachtumors bei einem Anilin-Arbeiter, der neben einem Tumor in der Harnblase einen Tumor im rechten Ureter und der rechten Niere aufwies.

1906 legte Rehn der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie das Ergebnis der Untersuchungen vor. Diese wurden unter seiner Leitung von den Farbwerken Meister, Lucius und Brüning in 18 großen deutschen Fabriken, die mit Anilin und aromatischen Basen arbeiteten, durchgeführt. Aus 7 Fabriken lagen Angaben über bösartige Harnblasenerkrankungen vor. In diesen waren von 1889 bis zum Abschluß der Untersuchungen 33 Fälle von malignen Erkrankungen der Harnblase bekannt, wovon 18 bereits tödlich geendet hatten. Von den 33 Arbeitern waren 19 operiert worden, zur Zeit des Berichtes lebten noch 11, einige zeigten jedoch Rezidive. Sie waren meistens 20 Jahre und länger in den Anilinbetrieben tätig gewesen.

1907 berichtete Seyberth über bösartige Tumoren bei 3 Anilinarbeitern, die jahrelang in Anilin-Räumen beschäftigt waren.

1910 wurde in der Zeitschrift für Gewerbehygiene ein Zottenkrebs der Harnblase bei einem Farbarbeiter beschrieben. Dieser Fall wurde operativ angegangen. Bei einer ähnlichen Operation starb ein anderer Patient, der ebenfalls lange Jahre zur Herstellung von Zwischenprodukten der Farbindustrie, besonders von Benzidin, angestellt worden war.

1912 veröffentlichte S. G. Leuenberger, Assistent der Chirurgischen Klinik Basel unter de Quervain, in Zusammenarbeit mit dem Pathologisch-anatomischen Institut Basel unter E. Hedinger, eine Arbeit mit dem Titel: „Die unter dem Einfluß der synthetischen Farbenindustrie beobachtete Geschwulstentwicklung." Er beschrieb 18 Fälle von Harnblasentumoren, darunter einen Fall eines Doppeltumors, der den zweiten Primärtumor in der linken Niere aufwies. Weiter erörterte der Autor die Ursachen für diese Tumoren und legte an Hand eines größeren Zahlenmaterials dar, daß in Basel von 1901—1910 33mal mehr Individuen, die mit Anilinsubstanzen arbeiteten, an Harnblasentumoren zugrunde gingen, als andere Personen, die nicht mit diesen Substanzen in Berührung kamen.

2. Statistik des Sektionsgutes

Über den Begriff der primären Multiplizität wurden im Verlaufe der Zeit verschiedene Definitionen und Modifikationen angegeben. Es würde zu weit führen, sie alle hier aufzuzählen.

Billroth hat als erster einen Fall von zwei primären Geschwülsten veröffentlicht und folgende Definition angegeben:

1. Die Tumoren müssen eine verschiedene Struktur haben.
2. Jeder Tumor muß histogenetisch vom Mutterboden abzuleiten sein.
3. Jeder Tumor muß seine eigenen Metastasen setzen.

Diese 3 „Billrothschen Forderungen" sind in der Folgezeit sehr diskutiert worden; die Mehrzahl der Forscher lehnte sie als „zu weit geführt" ab.

Walther gibt folgende Definition: „Primär multipel nennen wir Geschwülste, die sich bei demselben Individuum gleichzeitig oder nacheinander entwickeln, für die sich aber ein Abhängigkeitsverhältnis im Sinne von Primärtumor und Metastase nicht konstruieren läßt."

In der vorliegenden Arbeit werden die Fälle nach der Waltherschen Auffassung zusammengestellt. Fragliche Fälle werden nicht mit berücksichtigt.

Über die Ursachen primärer Multiplizität von malignen Tumoren werden 2 Auffassungen vertreten, die eine bezieht sich auf eine natürliche Kombination, die andere auf eine Disposition.

1952 gab PETER ALBRECHT am Basler Pathologisch-anatomischen Institut eine Arbeit heraus mit dem Titel: „Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste." Er stellte das Sektionsmaterial von 1921—1950 zusammen und berichtete über 203 Fälle primär multipler maligner Geschwülste. Das Zahlenmaterial, statistisch ausgewertet, ergab, daß bei Männern die Carcinome des Bronchialtractus, der Prostata, der Harnblase und Harnwege bei ihrer Beteiligung an Multiplizitätsfällen von der Zufälligkeit abweichen. Bronchialcarcinome sind seltener, Prostata- und Harnblasencarcinome sind häufiger als nach der Zufälligkeit zu erwarten wäre. Die Mehrfachcarcinome bei Anilin-Arbeitern wurden in der Arbeit besonders berücksichtigt.

Tabelle 1. *Anzahl der Sektionen 1930—1959*

Jahr	Gesamtzahl der Sektionen	Anzahl der Sektionen ohne Tumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Tumor außerhalb der Harnblase	Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor
1930	846	734	4	108	—
1931	1068	926	2	140	—
1932	1086	938	3	144	1
1933	1046	854	6	186	—
1934	1055	860	4	189	2
1935	1061	871	6	183	1
1936	1068	888	3	177	—
1937	1030	832	2	195	1
1938	1125	885	—	240	—
1939	1139	921	2	216	—
1940	1195	920	6	268	1
1941	1045	802	5	237	1
1942	1093	840	8	244	1
1943	1150	871	11	266	2
1944	1340	1053	10	274	3
1945	1333	1069	3	261	—
1946	1471	1178	8	283	2
1947	1521	1193	13	314	1
1948	1344	1034	3	306	1
1949	1375	1043	6	325	1
1950	1434	1091	6	335	2
1951	1406	1047	14	340	5
1952	1391	1051	8	332	—
1953	1472	1128	11	333	—
1954	1603	1184	10	409	—
1955	1646	1210	13	422	1
1956	1553	1179	12	360	2
1957	1718	1291	6	418	3
1958	1670	1215	10	443	2
1959	1742	1285	11	442	4
1930—1959	39026	30393	206	8390	37

In der vorliegenden Arbeit werden unter malignen Tumoren folgende angeführt: Carcinome, Sarkome, multiples Myelom (Plasmocytom), Lymphosarkome, Retothelsarkome. Nicht angeführt werden die Leukämien, Lymphogranulomatose (HODGKIN). Geheilte Tumoren werden mit verwandt.

Bei der Aufstellung der Statistik wird wie folgt vorgegangen: Unter den Sektionen von 1930—1959 wird die Anzahl der Sektionen ohne Tumoren ermittelt. Weiter wird die Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor aufgeführt, wobei wir unter einem gewöhnlichen Harnblasentumor einen Tumor verstehen, der ausschließlich in der Harnblase auftritt (einfach oder mehrfach). Dann folgt die Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Tumor außerhalb der Harnblase. Unter einem gewöhnlichen Tumor außerhalb der Harnblase definieren wir einen oder mehrere Tumoren, die ausschließlich außerhalb der Harnblase liegen. Zuletzt folgt die Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor, wobei wir in dieser Arbeit unter einem Mehrfachtumor eine Kombination zwischen mindestens einem Harnblasentumor und mindestens einem Tumor außerhalb der Harnblase verstehen.

Unter den Sektionsfällen mit Harnblasentumoren von 1930—1959 wurde neben einem Tumor in der Harnblase kein weiterer Primärtumor in demselben Organ gefunden.

Unter Tumoren sind in dieser Arbeit immer maligne Tumoren gemeint. Gutartige Tumoren werden nicht berücksichtigt.

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. E. BATSCHELET für seine Beratung im statistischen Teil der Arbeit.

Unter den 206 Sektionsfällen mit gewöhnlichem Harnblasentumor finden sich 49 Fälle, die mit Anilin-ähnlichen Substanzen in Berührung kamen, und von den 37 Sektionen mit Harnblasenmehrfachtumoren kamen 13 mit Anilin-ähnlichen Substanzen in Berührung.

Tabelle 2. *Die Vierfeldertafel*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	a	c	a + c
	kein Tumor	b	d	b + d
	Summe	a + b	c + d	a + b + c + d

Man versteht darunter eine Tafel mit 4 Feldern, in denen 4 Häufigkeiten angegeben sind. Es ist zu prüfen, ob zwischen den 4 Zahlen eine Abhängigkeit besteht oder nicht. Zu diesem Zweck benützen wir den χ^2-Test. Die Formel für die Prüfgröße lautet:

$$\chi^2 = \frac{(a\,d - b\,c)^2\,(a+b+c+d)}{(a+b)\,(c+d)\,(a+c)\,(b+d)}$$

wo a, b, c und d die 4 Häufigkeiten bezeichnen. Ihre Summen sind im Randgebiet der Vierfeldertafel angegeben.

Um zu prüfen, ob zwischen der Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor und der Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor eine Abhängigkeit besteht oder nicht, wird die Vierfeldertafel wie folgt aufgestellt.

Tabelle 3. *Vierfeldertafel*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Tumor außerhalb der Harnblase	Anzahl der Sektionen mit Tumor außerhalb der Harnblase
	kein Tumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor	Anzahl der Sektionen ohne Tumor	Anzahl der Sektionen ohne Tumor außerhalb der Harnblase
	Summe	Anzahl der Sektionen mit Harnblasentumor	Anzahl der Sektionen ohne Harnblasentumor	Anzahl aller Sektionen

Statistische Auswertung des Sektionsmaterials von 1930—1959

Einteilung in 10-Jahresgruppen

Tabelle 4. *1930—1939*

Jahr	Gesamtzahl der Sektionen	Anzahl der Sektionen ohne Tumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Tumor außerhalb der Harnblase	Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor
1930	846	734	4	108	—
1931	1068	926	2	140	—
1932	1086	938	3	144	1
1933	1046	854	6	186	—
1934	1055	860	4	189	2
1935	1061	871	6	183	1
1936	1068	888	3	177	—
1937	1030	832	2	195	1
1938	1125	885	—	240	—
1939	1139	921	2	216	—
1930—1939	10524	8709	32	1778	5

Tabelle 5. *Vierfeldertafel mit absoluten Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	5	1778	1783
	kein Tumor	32	8709	8741
	Summe	37	10487	10524

Tabelle 6. *Vierfeldertafel mit relativen Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	0,05%	16,89%	16,94%
	kein Tumor	0,30%	82,76%	83,06%
	Summe	0,35%	99,65%	100%

Nullhypothese: Harnblasentumoren sind von Tumoren außerhalb der Harnblase im statistischen Sinne unabhängig. Insbesondere kommen Mehrfachtumoren nicht gehäuft vor.

$\chi^2 = 0{,}32$, abgelesener Wert p in der χ^2-Tafel $= 0{,}60 = 60\%$. Bei der Annahme, daß ein Wert p unter 5% signifikant ist, ist keine Signifikanz vorhanden, d. h. es besteht kein Grund, die Nullhypothese zurückzuweisen.

Tabelle 7. *1940—1949*

Jahr	Gesamtzahl der Sektionen	Anzahl der Sektionen ohne Tumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Tumor außerhalb der Harnblase	Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor
1940	1195	920	6	268	1
1941	1045	802	5	237	1
1942	1093	840	8	244	1
1943	1150	871	11	266	2
1944	1340	1053	10	274	3
1945	1333	1069	3	261	—
1946	1471	1178	8	283	2
1947	1521	1193	13	314	1
1948	1344	1034	3	306	1
1949	1375	1043	6	325	1
1940—1949	12867	10003	73	2778	13

Tabelle 8. *Vierfeldertafel mit absoluten Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	13	2778	2791
	kein Tumor	73	10003	10076
	Summe	86	12781	12867

Tabelle 9. *Vierfeldertafel mit relativen Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	0,10%	21,59%	21,69%
	kein Tumor	0,57%	77,74%	78,31%
	Summe	0,67%	99,33%	100%

Mit Hilfe des χ^2-Testes gelangen wir zum gleichen Resultat wie oben. Der neue χ^2-Wert beträgt 2,19, wozu der χ^2-Tafel ein p von $0{,}15 = 15\%$ entnommen werden kann. Es ist also keine Abhängigkeit nachzuweisen zwischen Harnblasentumoren und Tumoren außerhalb der Harnblase.

Tabelle 10. *1950—1959*

Jahr	Gesamtzahl der Sektionen	Anzahl der Sektionen ohne Tumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Tumor außerhalb der Harnblase	Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor
1950	1434	1091	6	335	2
1951	1406	1047	14	340	5
1952	1391	1051	8	332	—
1953	1472	1128	11	333	—
1954	1603	1184	10	409	—
1955	1646	1210	13	422	1
1956	1553	1179	12	360	2
1957	1718	1291	6	418	3
1958	1670	1215	10	443	2
1959	1742	1285	11	442	4
1950—1959	15635	11681	101	3834	19

Tabelle 11. *Vierfeldertafel mit absoluten Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	19	3834	3853
	kein Tumor	101	11681	11782
	Summe	120	15515	15635

Tabelle 12. *Vierfeldertafel mit relativen Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	0,12%	24,52%	24,64%
	kein Tumor	0,65%	74,71%	75,36%
	Summe	0,77%	99,23%	100%

Nullhypothese: Harnblasentumoren sind von Tumoren außerhalb der Harnblase im statistischen Sinne unabhängig. Insbesondere kommen Mehrfachtumoren nicht gehäuft vor.

$\chi^2 = 5{,}11$, abgelesener Wert p in der χ^2-Tafel $= 0{,}03 = 3\%$. Bei der Annahme, daß ein Wert unter 5% signifikant ist, ist Signifikanz vorhanden, d. h. die Nullhypothese kann zurückgewiesen werden.

Bei gegebener Randverteilung sind in den 4 Feldern die folgenden Häufigkeiten nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung zu erwarten:

Tabelle 13

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	30	3823	3853
	kein Tumor	90	11692	11782
	Summe	120	15515	15635

Den beobachteten 19 Mehrfachtumoren stehen die berechneten 30 Mehrfachtumoren gegenüber. 1930—1939 wurden 5 Mehrfachtumoren gefunden und 6 errechnet und 1940—1949 13 gefunden und 19 berechnet. Diese relative Abnahme der Mehrfachtumoren von 1930—1959 mag wohl mit dem Behandlungserfolg bei gutartigen Blasenpapillomen zusammenhängen, so daß der Patient kein Harnblasencarcinom bekommt und an einem anderen Leiden, vielleicht auch anderem Tumor stirbt.

Tabelle 14. *1930—1959*

Jahr	Gesamtzahl der Sektionen	Anzahl der Sektionen ohne Tumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor	Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Tumor außerhalb der Harnblase	Anzahl der Sektionen mit Mehrfachtumor
1930—1939	10524	8709	32	1778	5
1940—1949	12867	10003	73	2778	13
1950—1959	15635	11681	101	3834	19
1930—1959	39026	30393	206	8390	37

Tabelle 15. *Vierfeldertafel mit absoluten Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	37	8390	8427
	kein Tumor	206	30393	30599
	Summe	243	38783	39026

Tabelle 16. *Vierfeldertafel mit relativen Häufigkeiten*

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	0,09%	21,50%	21,59%
	kein Tumor	0,53%	77,88%	78,41%
	Summe	0,62%	99,38%	100%

Der χ^2-Wert beträgt 5,83 und das aus der χ^2-Tafel abgelesene p 0,02 = 2%. Die Nullhypothese, die in unserem Falle aussagt, daß Harnblasentumoren von Tumoren außerhalb der Harnblase im statistischen Sinne unabhängig sind, kann zurückgewiesen werden, da p unter 5% liegt und signifikant ist.

Bei gegebener Randverteilung sind in den 4 Feldern die folgenden Häufigkeiten nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung zu erwarten:

Tabelle 17

		Harnblasentumor	Kein Harnblasentumor	Summe
Außerhalb der Harnblase	Tumor	52	8375	8427
	kein Tumor	191	30408	30599
	Summe	243	38783	39026

Es werden 52 Mehrfachtumoren errechnet, also 15 mehr als die 37 beobachteten Fälle. Die deutliche Signifikanz ist wohl wegen des größeren Sektionsgutes bedingt, da die 3 10-Jahresgruppen zusammengefaßt wurden.

Tabelle 18. *Kombination der malignen Harnblasentumoren mit primären malignen Tumoren anderer Organe*

a) Maligne Harnblasendoppeltumoren

	Harnblase		Harnblase
Oesophagus . .	2	Bronchus . . .	3 (3)
Magen	7 (5)	Niere	1
Dickdarm . . .	2	Nierenbecken . .	2 (1)
Rectum	1 (1)	Prostata	6 (1)
Leber	1	Haut.	2 (1)
Papilla duodeni .	1		

Die Zahl in *Klammern* bezieht sich auf die sog. Anilinfälle.

b) Maligne Harnblasendreifachtumoren

	Harnblase		
Magen	S.N. 293/37		
Leber	S.N. 293/37		
Bronchus . . .		S.N. 638/50	
Nierenbecken .		S.N. 638/50	
Mamma . . .			S.N. 734/43
Uterus			S.N. 734/43

S.N. = Sektionsnummer

Sog. Anilinfälle . . . S.N. 293/37
S.N. 638/50

c) Maligne Harnblasenvierfachtumoren

	Harnblase
Magen . .	S.N. 981/56
Magen . .	S.N. 981/56
Dickdarm .	S.N. 981/56

Aus diesen Tabellen ist zu ersehen, daß bei Anilin-Arbeitern der Magen und die Bronchien häufig den Sitz für den weiteren malignen Primärtumor darstellen. Diese Zahlen können nicht statistisch ausgewertet werden, da sie zu klein sind. Die zweite Frage läßt sich nur empirisch beantworten.

3. Schilderung von Harnblasenmehrfachtumoren, bei welchen außer dem malignen Harnblasentumor mindestens zwei andere maligne Tumoren auftreten

Fall 1. K.-J., G., 70jährig, früherer Farbarbeiter.

Anamnese. Vater an Magenverhärtung nach $1^1/_2$jährigem Leiden gestorben, Mutter an Altersschwäche gestorben.

Patient arbeitete 16 Jahre lang in einer Sodafabrik, später 2 Jahre beim Brückenbau und dann 21 Jahre lang in einer chemischen Fabrik, speziell im Anilin- und Toluidinbetrieb. Dort wurden Ausgangsstoffe für Farben, besonders für Safranine, hergestellt. Er kam auch mit Chrom in Berührung. 1920 siedelte der Patient für 5 Jahre nach Amerika über und betätigte sich in einer Stoffbleicherei. Von 1925 an ging er keiner Beschäftigung mehr nach. Zu Beginn des Jahres 1925 wurden, nach vorangegangener Hämaturie ohne Schmerzen, 2 Blasengeschwüre operativ entfernt. Bis 1926 war er beschwerdefrei. Später trat erneut Hämaturie auf. In der Folgezeit weilte er wiederholt im Spital. Von 1935 an klagte der Kranke über Herzschmerzen, ausstrahlend in Schulter und Arm. Von 1936 an nahm er an Gewicht ab und wurde 1937 hospitalisiert.

Klinische Befunde. Pyknischer Typ, Herz $1^1/_2$ Querfinger nach links verbreitert, systolisches Geräusch. Cystoskopiebefund: Stark geröteter Blasenboden, links findet sich ein Blutkoagulum einem nicht deutlich sichtbaren Papillom aufsitzend.

Verlauf. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich zusehends. Bronchiales Atmen und Dämpfung über beiden Unterlappen. Röntgenbestrahlung. Anstieg des Harnstoffes auf 116 mg-%. Im rechten Unterbauch traten diffuse Schmerzen auf. Ascites. Erneute Cystoskopie: Schwere fibrinös-eitrige Cystitis. Exitus letalis am 14. 4. 37.

Klinische Diagnose. Blasentumor (Prostata-Carcinom ?). Cysto-Pyelitis. Urämie. Infizierte Hydronephrose rechts. Status nach früher vorgenommener Elektrokoagulation von Blasenpapillomen.

Sektionsbefund. Stark aufgelöstes kleinzelliges Carcinom der Harnblase mit infiltrierendem Wachstum in die Prostata. Starke Verwachsungen und Schrumpfung der ganzen Harnblase. Schwere eitrige diphtheroide, ulceröse und hämorrhagische Cystitis. Umschriebene durch Ileumschlinge abgedeckte Perforation der Blasenwand im Fundusteile, Umwachsung der beiden Ureteren an der Einmündung. Hochgradige linksseitige hydronephrotische Schrumpfniere. Schwere rechtsseitige aufsteigende, eitrige Uretero-Pyelonephritis. Kleinere Abscesse der rechten Niere. Urämie.

Kleinhandtellergroßer flacher Krebs des Kardiamagens ohne regionäre und ohne Lymphdrüsenmetastasen. Verwachsungen des Magens mit dem Netz. Hypertrophie der Pylorusmuskulatur. Totale Obliteration der Appendix.

Vereinzelte maligne bis walnußgroße Adenome der Leber in grob- und feingranulierter leicht atrophischer Lebercirrhose. Starke braune Atrophie des Leberparenchymes. Hyperplasie der Milz bei allgemeiner Anämie. Kleiner Infarkt der Milz. Thrombose beider Venae femorales. Offenes Foramen ovale. Starke Coronarsklerose. Größere Schwielenbildungen in der linken Kammerwand. Braune Atrophie des Myokards. Lungenemphysem. Leichte Hypostase der Unterlappen. Stark durchblutete und zum Teil verschwielte Kropfknoten des rechten Schilddrüsenlappens. Lipom am rechten Oberschenkel. Geringe beidseitige Fibrosis testis. Abnorme Form der Schilddrüse.

Histologischer Befund. Harnblase. Im Gebiet der *Harnblase* ist die ganze Wand von einem *kleinzelligen sarkomartigen Tumor* durchwachsen, der infiltrierend in die Prostata übergeht. Es erscheint jedoch das Prostataepithel gut erhalten, so daß nirgends ein Anzeichen dafür besteht, daß dieser Tumor von der Prostata ausgeht. Es ist jedoch die Blasenwand völlig von diesen Zellen durchsetzt, hier und da zeigen diese Zellen Anordnung zu Drüsenschläuchen, so daß ein epithelialer Tumor angenommen werden kann. Die Blasenschleimhaut ist nicht mehr erhalten, es kommt zu Ulcerationen.

Magen. Der Tumor *im Magen* ist ein *schleimbildender hochzylindrischer Krebs*, dessen Zellen auffallend hochzylindrisch gebaut sind, wie man sie meistens nur im Dickdarm vorfindet. Hier und da kommen Siegelringzellen vor.

Leber. Der *Tumor in der Leber* ist wiederum ganz anders gebaut, es kommt zur Bildung von Leberzellen, in ganz verschiedener Größe mit mehrkernigen Elementen, mit umschriebener Verfettung und auch Nekrose. Es hat hier der Tumor *weder* eine *Ähnlichkeit mit dem in der Harnblase noch im Magen.* Bei Fettfärbung sind die Tumorpartien in der Leber nur ganz gering verfettet.

Fall 2. B., S., 79jährig, frühere Partikularin.

Anamnese. 1905 Appendektomie und Myomentfernung. 1927 starke Genitalblutung, seither wiederholt Blutungen. In letzter Zeit Zunahme des Bauchumfanges. Seit 4 Jahren bemerkte sie einen Knoten in der rechten Brust. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme.

Klinische Befunde. Kleine stark abgemagerte Patientin. Im linken vorderen Halsdreieck ist eine weiche, verschiebliche, indolente Geschwulst zu palpieren, von etwa Walnußgröße, sonst keine vergrößerten Drüsen. In der rechten Brust findet sich ein walnußgroßer derber Tumor im oberen äußeren Quadranten, der mit der Haut fest verwachsen und mit der Unterlage gut verschieblich ist. In der rechten Axilla finden sich mehrere derbe vergrößerte, indolente Drüsen. Der Unterbauch ist aufgetrieben, vor allem rechts unten. Alte rechtsseitige Hernietomienarbe mit Druckempfindlichkeit. Keine abnorme Resistenz tastbar. Rectal palpiert man oberhalb der Ampulle auf der vorderen Seite eine unscharf begrenzte Geschwulst, die verschieblich ist.

Verlauf. Die Patientin wird zusehends schwächer und kommt am 11. 8. 43 ad exitum.

Klinische Diagnose. Carcinoma uteri. Carcinom der rechten Mamma. Eitrige Pyelonephritis rechts. Metastasen.

Sektionsbefund. Mehrfaches Carcinom. Carcinom der rechten Mamma mit Lymphdrüsenmetastasen und Zeichen starker Blutung in das Tumorgewebe.

Sehr stark nekrotisch zerfallendes Carcinom des Corpus uteri mit Zerstörung der Cervix und Einbruch des Krebses in die Bauchhöhle. Metastasen in inguinalen, iliacalen und lumbalen Lymphknoten. Multiple Metastasen vor allem der Pleura pulmonalis und des linken Oberlappens.

Maligne entartetes Papillom der Harnblase, unmittelbar oberhalb der linken Uretermündung. Rechtsseitige Pyonephrose und Pyoureter durch Umwachsung des rechten Ureters. Schwere, aufsteigende Pyelonephritis mit kleineren Abszedierungen. Konfluierende, hämorrhagische Bronchopneumonie des linken Oberlappens mit kleineren hämorrhagisch-bronchopneumonischen Herden in beiden Unterlappen. Septische Hyperplasie und Lockerung der Milz. Starke braune Atrophie der Leber. Entfettung der Nebennierenrinde. Kropfknoten der Schilddrüse. Narben der Tonsillen. Ziemlich starke Anämie des Gehirnes. Abmagerung.

Histologischer Befund. Uterus. Er ist weitgehend durchwachsen von einem *kleinzelligen Carcinom*, das das Myometrium bis in die äußersten Schichten durchsetzt hat und in den inneren Lagen ausgedehnte Nekrosen bedingt. In der *Lunge* ist der *gleiche Tumor* festzustellen, es handelt sich dabei um Metastasen, wiederum aus dem kleinzelligen Tumor aufgebaut, wobei die einzelnen Elemente manchmal etwas spindelig gestaltet sind. Andere untersuchte Lungenmetastasen zeigen den gleichen Aufbau.

Harnblase. Sie läßt eine in die Wand der *Harnblase* eindringende *papilläre Geschwulst* feststellen mit vollkommen anderem Epithel als der Uterustumor. Es sind die Zellen hier zylindrisch, manchmal ist auch ein Übergangsepithel noch erkennbar.

Mamma. Sie ist wiederum vollkommen anders aufgebaut: *Typisches Carcinoma mammae*, etwas *großzellig*, mit scirrhöser Umänderung, zum Teil starke Durchblutung. Das Stroma ist oft sehr kernarm.

Fall 3. D.-H., F., 67jährig, früherer Hilfsarbeiter in chemischer Fabrik[1].

Anamnese. Der Patient war seit 1934 verschiedentlich wegen Blasenpapillomen in urologischer Behandlung. 1936 und 1940 wurden diese Papillome coaguliert. Auftreten von Rezidiven.

Verlauf. 1942 Hospitalisation des Patienten zur Excision von Harnblasenpapillomen. Histologischer Befund: Blasenpapillom mit sehr wahrscheinlicher krebsiger Umwandlung. — 1943 (Februar) partielle Harnblasenresektion mit Vasektomie beidseits. Histologischer Befund: Papilläre fibromatöse Hypertrophie der Blasenmucosa, kein Carcinom. Zustand des Patienten besserte sich. — 1943 (Juli) zog sich der Patient durch Sturz auf der Treppe eine rechtsseitige eingekeilte Schenkelhalsfraktur zu. Man dachte an eine pathologische Fraktur, weil das Röntgenbild im Bereiche der Beckenknochen und der Trochanteren Aufhellungen zeigte. Senkung erhöht. Patient erholte sich gut. — 1946 (Juni) Klinikaufnahme zur Abklärung der Hämaturie, die periodisch 1944, 1945 und 1946 auftrat. Keine Nierenschmerzen. Die Cystoskopie ergab geringe Veränderung der Blasenschleimhaut. Der Urin beider Nieren erhielt Erythrocyten und Leukocyten. Das Pyelogramm war links unauffällig, rechts war ein großer Füllungsdefekt in der oberen Hälfte der rechten Niere sichtbar. Man vermutete einen das rechte Nierenbecken einengenden Tumor. Volhard ergab in 4 Std eine Ausscheidung von 1215 ml, in 24 Std 1770 ml. Spez. Gew. 1000—1020. Nephrektomie ergab ein großes, zum Teil papilläres Carcinom in der oberen Hälfte des Nierenbeckens. Histologischer Befund: Nierenbeckenpapillom mit Zeichen maligner Entartung, jedoch noch ohne infiltratives Einwachsen in die Niere. Das Ureterepithel läßt Atypien des Epithels in Form von Kernpolymorphien und Mitosen erkennen. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, jedoch blieb der Patient in seinem Allgemeinzustand reduziert. — 1947 (Juni) erneute Hospitalisation wegen Tumorrezidives. Man fand 2 Tumoren der Blasenkuppe. Jedoch bei der Operation wurde nur ein Tumor an der Vorderwand der Blasenkuppe gefunden, der mit dem Diathermiemesser im Gesunden excidiert wurde.

Histologischer Befund. Verhornendes Plattenepithelcarcinom der Harnblase, oberflächliche Nekrose und ziemlich starke Entzündung. Der postoperative Verlauf war ungestört. — 1950 (April) Eintritt ins Spital wegen stärkerer Schmerzen in der rechten und linken Nierengegend. Miktion ohne Beschwerden. Appetitlosigkeit. Übelkeit. Keine ausstrahlenden Schmerzen in die Hoden. Schlechter Allgemein- und Ernährungszustand. Im Urin wenig Leukocyten und Epithelien, Urate. Der Harnstoff stieg auf 120 mg-%, ging später auf 40 mg-% zurück. Heftige Rückenschmerzen. Hämoglobin 40%, Erythrocyten 2,4 Mill. Exitus letalis am 6. 6. 50.

Klinische Diagnose. Anilincarcinom der Harnblase. Nephrektomie rechts wegen malignem Papillom des Nierenbeckens.

Sektionsbefund. Dreifaches Carcinom. Verhornendes Plattenepithelcarcinom der Harnblase. Status nach früher vorgenommener zweizeitiger Teilresektion der Harnblase. Starke Dilatation der Harnblase. (Kein lokales Rezidiv.) Adenomknoten der Prostata.

Malignes Papillom des rechten Nierenbeckens. Status nach vor 4 Jahren vorgenommener rechtsseitiger Nephrektomie.

Carcinom des linken Unterlappenhauptbronchus mit infiltrativem Einwachsen in den linken Unterlappen. Ausgedehnte bis orangengroße Metastasierung in bronchalen und trachealen sowie linksseitigen Hiluslymphknoten. Ausgedehnte fein- und mittelgrobknotige Metastasierung der Leber. Metastasen in peripankreatischen, epigastrischen, lumbalen und linksseitigen supraclaviculären Lymphknoten

[1] Kontakt während vieler Jahre mit Nitrobenzol und Benzidin, zuerst als Hilfsarbeiter, später als Arbeiter und Vorarbeiter (Meister-Stellvertreter).

sowie der linksseitigen Pleura parietalis. Kollapsatelektase des linken Unterlappens. Ausgedehnte osteoplastische Carcinose der Wirbelsäule. Ödem der linken oberen Extremität.

Kompensatorische Hyperplasie, multiple kleinere und größere pyelogene Narben der linken Niere. Schwere linksseitige Nephrose, trübe Schwellung und Ödem des Nierenparenchymes. Linksseitige Herzhypertrophie. Leichte Sklerose der Mitralklappe. Schwere lehmartige Degeneration und Oligämie des Myokards. Leichte Lipoidose der Kranzgefäße. Erschlaffung nnd Dilatation des rechten Herzens. Doppelseitiger Hydrothorax (rechts 600 cm³, links 1200 cm³). Chronisches Ödem und Stauungsinduration der Lungen. Schwere schleimig-eitrige Bronchitis. Stauung und leichte Lockerung sowie Hämosiderose der Milz, braune Entartung und chronische Stauung der Leber. Stauungs-Gastro-Enteritis. Multiple Schleimhautpolypen des Dickdarmes. Leichte Quellung und Ödem des Gehirnes. Umschriebene frische Pachymeningitis haemorrhagica über der rechten Gehirnhemisphäre. Metopismus. Atheroma am Hals. Struma nodosa p. cystica. Status nach alter Femurfraktur. Atherosklerose der Aorta.

Histologischer Befund. Linksseitiger Hauptbronchus des Unterlappens. Es findet sich hier die Bildung eines Bronchialcarcinomes. Die Schleimhaut ist an keiner Stelle mehr nachzuweisen. Die ganze Lichtung wird ausgekleidet von einem *rund-* und *spindelzelligen Tumor*, welcher am ehesten an einen oat-celled-Tumor erinnert. Die Zellen sind jedoch für diese Geschwulstart etwas groß, in der Anordnung erinnern sie jedoch am meisten an oat-Zellen. Der Tumor ist eher stromaarm und zeigt öfters Nekrosen und Blutungen sowie zellige Reaktionen.

Supraclaviculärer Lymphknoten, links. Er zeigt den *gleichen Tumortypus*, dieser ist ebenfalls wenig differenziert, jedoch etwas stromareicher und manchmal in kleinen Nestern angeordnet. Es finden sich auch hier Nekrosen, Blutungen und zellige Infiltrate.

Bronchaler Lymphknoten. Er ist ebenfalls vom Tumor durchwachsen, zeigt bedeutend stärkere Blutungen und Nekrosen. Lymphatische Struktur ist nicht mehr nachzuweisen.

Lumbaler Lymphknoten. Er zeigt Carcinom, das stromareicher ist wie im letztbeschriebenen Lymphknoten, er zeigt etwas weniger Nekrosen. Der Tumor bricht manchmal in Gefäße ein.

Wirbelkörper. Das *Knochenmark* wird fast vollkommen *von Tumormassen eingenommen*, die Knochenbälkchen wie angenagt, kalkarm. Da und dort vereinzelte blutbildende Herde, welche stark hyperämisch sind.

Leber. Sie zeigt zahlreiche Metastasen, welche manchmal unscharf abgesetzt sind und manchmal das umliegende Lebergewebe stark komprimieren. Es besteht daneben eine Stauung und viele Epithelbalken sind stark atrophisch. Der *Tumor* wächst hier etwas *mehr in Inseln, manchmal* auch wenig *papillär*, zeigt ebenfalls starke Nekrosen und Blutungen.

Fall 4. B., W., 53jährig, Hilfsarbeiter[1].

Anamnese. Seit 1955 beobachtete Patient blutigen Urin. Früher Magenoperation wegen Ulcus, Appendektomie. In der Kindheit wegen Tuberkulose der Lungen Sanatoriumaufenthalt.

Klinische Befunde. Cystoskopie und i.v. Pyelographie ergaben Vorliegen eines ausgedehnten rechtsseitigen Blasenpapillomes mit Verlegung des rechtsseitigen Ureterostiums. Mäßige Hydronephrose rechts. Phenolrot-Probe und Harnstoff-Clearance normal. Blutungsanämie: 26% Hb.

[1] Ob der Patient mit chemischen cancerogenen Substanzen in Berührung kam, konnte nicht eruiert werden.

Verlauf. Nach verschiedenen Bluttransfusionen wurde ein Hämoglobinwert von 75% erreicht, so daß man sich zur Excision des Blasentumors entschloß. 1956 Entfernung eines Teilstückes der Blase mitsamt dem Tumor. Die rechte erweiterte Uretermündung wurde mitexcidiert. Der Ureterstumpf wurde in die Harnblase eingepflanzt. Die paravesicalen Lymphknoten rechts waren vergrößert, ein verdächtiger Lymphknoten wurde entnommen. Histologischer Befund: Teilweise papillär wachsendes, infiltrativ in die Muskulatur vordringendes Harnblasencarcinom, hier und da leicht scirrhös, in regionärer Lymphdrüse keine Metastase. In der Folge trat eine Insuffizienz der Harnblase auf, ebenso Metastasen der Bauchdecken. Histologische Untersuchung der Biopsie: Plattenepithelcarcinom mit Andeutung von Verhornung. 1956 (Juli) Entfernung der Metastasen der Bauchwand. *Histologischer Befund.* Bauchdeckenmetastase eines leicht verhornenden Plattenepithelcarcinomes. Unter zunehmendem Marasmus kam der Patient am 6. 8. 56 ad exitum.

Klinische Diagnose. Operiertes Blasenpapillom (Januar 1956), Carcinose.

Sektionsbefund. Multiple maligne Tumoren.

Doppelcarcinom des Magens. Handtellergroßer, leicht schüsselförmiger Tumor der kleinen Curvaturseite des Antrummagens. Zweifrankenstückgroßes Carcinom des Fundusmagens. Status nach früher angelegter antecolischer Gastro-Entero-Anastomose. Metastasen der Leber.

Kleines Corcinom des Coecums. Status nach (nach Angabe am 21. 1. 56) vorgenommener Teilresektion der Harnblase wegen Carcinom und Reimplantation des rechten Ureters in den Harnblasenfundus. Chronische schrumpfende Cystitis mit Verwachsung sowie Fistelbildung der Harnblase mit der vorderen Bauchwand. Aufsteigende beidseitige Uretero-Pyelonephritis. Status (nach Angabe vor einer Woche) vorgenommener Entfernung von Tumormetastasen aus den Bauchdecken. Schwere eitrige Peritonitis, vorwiegend des Mittelbauches. Dilatation von Ileumschlingen.

Braune Atrophie des Herzens, Dilatation der rechten Kammer. Oligämie und leichte Verfettung des Myokards. Geringe Coronarsklerose. Chronische Stauung und Randemphysem der Lungen. Konfluierte, feinfleckige Bronchopneumonien des rechten Unter- und Mittellappens. Verwachsung des linken Unterlappens bei subpleuralem, schiefrigem Narbenherd. Schleimig-eitrige Tracheobronchitis. Kreideherde in Lymphknoten der Bifurkation. Chronische, sklerosierende Pankreatitis. Steinverschluß des Ductus pancreaticus im Kopfteil. Pigmentsteine der Gallenblase sowie des Ductus cysticus. Braune Atrophie und chronische Stauung der Leber. Leichte Verfettung des Leberparenchymes, Lockerung des Milzparenchymes. Entfettung der Nebennierenrinde. Chronische Vesiculitis seminalis. Beidseitige Fibrosis testis. Geschwürsbildung des Scrotums. Hydrocephalus internus et externus. Mäßig starke Atherosklerose der Aorta. Narben der Tonsillen. Status nach früher vorgenommener Appendektomie. Kleine Kropfknoten der nicht vergrößerten Schilddrüse. Soor des Pharynx sowie der Kehlkopfmucosa. Allgemeine Kachexie und Oligämie.

Histologischer Befund. Harnblase. Sie zeigt starke Fibrose der Muscularis neben eitriger, zum Teil proliferierender Schleimhautentzündung. Im Bereiche der Ureterimplantation umschriebene Serosametastase eines leicht *adenomatös* gebauten, eher *kleinzelligen Carcinomes.*

Magen. Der *größere Tumor* ist ein deutlich papillär gebautes, vorwiegend *hochzylindrisches Adenocarcinom* mit Infiltration sämtlicher Wandschichten und teilweisem nekrotischem Zerfall. Der *kleinere Tumor* dagegen ist ein diffus infiltrierendes *Adenocarcinom mit stärkerer Kernpolymorphie* und rein adenomatösem Bau.

Coecum. Es zeigt umschriebenes *Carcinoma* simplex p. *adenomatosum* mit Infiltration der Muscularis propria.

Leber. Sie zeigt Metastase eines deutlich *papillär* gebauten *Adenocarcinomes.* Daneben Stauung mit Stauungsatrophien und zentrolobulärer Verfettung.

Mesostenialer Lymphknoten. Starke Hyperämie mit Auflockerung der Follikel, kein Tumor.

Parapankreatischer Lymphknoten. Chronische Entzündung bei Hyperämie, kein Tumor.

Pankreas. Es zeigt interstitielle Fibrose mit Bindegewebsvermehrung, auch innerhalb der im ganzen atrophischen Läppchen. Ausführungsgänge erweitert bei Fibrose der Wandung. Nur geringe rundzellige Entzündung.

Epikrise. Die vorliegenden multiplen Carcinome zeigen histologisch stark unterschiedlichen Charakter und können als primäre Tumoren aufgefaßt werden. Besonders spricht auch das makroskopische Bild für primäre Multiplizität. Trotzdem ist die Möglichkeit eines gemeinsamen primären Tumors in Betracht zu ziehen, mit milieubedingtem morphologischem Verhalten der (zum Teil mukösen) Metastasen.

Zusammenfassung

Nach einem historischen Rückblick über das erstmalige Auftreten von beruflich bedingten Harnblasentumoren[1], im speziellen Harnblasenmehrfachtumoren, wird der Begriff der primären Multiplizität erläutert.

Zuerst wird die Frage gestellt, ob die Harnblasenmehrfachtumoren entsprechend ihrer natürlichen Kombination auftreten oder nicht. Das Sektionsmaterial des Pathologisch-anatomischen Institutes Basel von 1930—1959 wird statistisch erfaßt, indem das Zahlenmaterial zunächst in 10-Jahresgruppen unterteilt und durchgegangen wird und dann gesamthaft untersucht wird. Um zu prüfen, ob zwischen der Anzahl der Sektionen mit gewöhnlichem Harnblasentumor und der Anzahl der Sektionen mit Harnblasenmehrfachtumor eine Abhängigkeit besteht oder nicht, wird die entsprechende Vierfeldertafel aufgestellt und die Abhängigkeit der Häufigkeiten mit dem χ^2-Test geprüft. Die Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit p wird mit 5% angegeben. Ein kleinerer Wert als 5% ist signifikant. Das Zahlenmaterial von 1930—1939 ergibt ein p von 60% und von 1940—1949 ein p von 15%. In der ersten 10-Jahresgruppe ist keine Signifikanz vorhanden, wogegen die folgende bereits eine Annäherung an Signifikanz aufweist. Das Zahlenmaterial von 1950—1959 ergibt ein p von 3%, ist also signifikant. Berechnet man die Anzahl der Harnblasenmehrfachtumoren bei gegebener Randverteilung in der Vierfeldertafel, so stehen 1930—1939 5 beobachtete Harnblasenmehrfachtumoren 6 errechneten gegenüber, 1940—1949 13 beobachtete den 19 berechneten und 1950—1959 19 beobachtete den 30 berechneten gegenüber. Die 3 10-Jahresgruppen zusammengefaßt ergeben infolge des größeren Zahlenmateriales und der daraus folgenden Annäherung an den Idealfall ein p von 2%, als deutliche Signifikanz.

[1] Unter Tumoren sind immer maligne Tumoren gemeint.

Um auf die erste eingangs gestellte Frage zurückzukommen, kann ausgesagt werden, daß die Harnblasenmehrfachtumoren nicht das Resultat einer natürlichen Kombination sind, sondern weniger häufig als erwartet auftreten. Zudem besteht eine relative Abnahme der Harnblasenmehrfachtumoren von 1930—1959. Die Gründe hierfür sind nicht gesichert. Vielleicht kann der Behandlungserfolg bei gutartigen Harnblasenpapillomen dafür verantwortlich gemacht werden, in der Annahme, daß durch Elektrokoagulationen die Möglichkeit einer malignen Entartung verhindert wird, und diese Patienten infolge eines anderen Leidens, in einem sehr kleinen Prozentsatz auch infolge eines Tumors, ad exitum kommen.

Die zweite in der Einleitung gestellte Frage, ob neben einem durch die sog. Anilin-Substanzen hervorgerufenem Harnblasentumor andere Tumoren häufiger auftreten als bei einem anderen Harnblasentumor, dessen Ätiologie unbekannt ist, kann wegen des zu kleinen Zahlenmaterials nicht auf statistischem Wege beantwortet werden. Unter den 206 Sektionsfällen mit gewöhnlichem Harnblasentumor finden sich 49 Fälle, die mit Anilin-ähnlichen Substanzen in Berührung kamen, und von den 37 Sektionen mit Harnblasenmehrfachtumoren kamen 13 mit Anilin-ähnlichen Substanzen in Berührung.

Die dritte oben gestellte Frage, ob bei den sog. Anilinfällen neben dem Harnblasentumor eine auffällig gehäufte zweite Lokalisation des weiteren Primärtumors besteht oder nicht, ist aus der Tabelle 18 zu ersehen. Aus ihr geht hervor, daß bei Anilin-Arbeitern der Magen und die Bronchien häufig den Sitz für den weiteren malignen Primärtumor darstellen. Eine statistische Auswertung kann wegen des zu kleinen Zahlenmaterials nicht durchgeführt werden.

Zuletzt wird über 4 Fälle von Harnblasenmehrfachtumoren berichtet, die außer dem Harnblasentumor mindestens noch 2 weitere primäre Tumoren aufweisen.

Literatur

Albrecht, P.: Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste. Diss. Basel 1952.

Leuenberger, S. G.: Die unter dem Einfluß der synthetischen Farbenindustrie beobachtete Geschwulstentwicklung. Beitr. klin. Chir. **80**, Suppl. (1912).

Walther, H. E.: Krebsmetastasen. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948

Dr. Reinhold Link, Basel (Schweiz)
Pathologisch-anatomisches Institut der Universität

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 410—415 (1961)

Aus dem Gutachtenarchiv für Berufskrankheiten
von Prof. Dr. Dr. h. c. E. W. Baader, Honorarprofessor für Klinik und Pathologie
an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Aminoberufskrebse bei Färbern*

Von

E. W. Baader, Hamm

(Eingegangen am 28. März 1961)

In den Herstellungsbetrieben von aromatischen Aminen sind Berufskrebse der Harnblase und vereinzelt auch der Harnleiter und des Nierenbeckens seit langem bekannt. Die Amine werden in Gas- oder Staubform eingeatmet. Neben den mit den carcinogenen Aminen ständig arbeitenden Chemiewerkern, sind auch Handwerker wie Schlosser und Mechaniker in diesen Arbeitsräumen gefährdet, ebenso auch Laboratoriumsassistenten. Ferner sind die Händler, Mischer und Trockner von Aminoprodukten bedroht. Einwandfrei sind auch Anwohner, die nur in der Nähe der gefährlichen Fabrikationsräume dauernden Aufenthalt hatten, erkrankt. Eigenartigerweise aber fehlen in dieser Aufzählung der Gefährdeten meist die Färber, die mit aromatischen Aminofarben arbeiteten. Diese Lücke mögen nachstehende Beobachtungen schließen.

Zwar hat schon der Assistent an der Chirurgischen Klinik Basel Leuenberger, der das Basler Krankengut durchsuchte, in seiner 1912 erschienenen Arbeit „Die unter dem Einfluß der synthetischen Farbenindustrie beobachtete Geschwulstentwicklung" einen bereits 1888 mit 66 Jahren an Blasenkrebs verstorbenen Seiden*färber* aufgezählt. Aber dieser Hinweis auf die Berufsart des Aminokrebskranken wurde offenbar nicht weiter beachtet.

Im Jahresbericht 1949 des Staatlichen Gewerbearztes Nordrhein (Hagen, Reinl) fand sich die Mitteilung eines Blasenkrebses bei einem 44jährigen *Färbemeister*, der als entschädigungspflichtige Berufskrankheit anerkannt wurde. Nach Studium seiner Krankheitsakten gebe ich darüber nachstehenden Auszug.

Der Färbemeister W. H. hatte in den Jahren 1921—1939 und 1946—1949, zusammen 21 Jahre, als Färber in verschiedenen Kunstseidefabriken gearbeitet. Er hatte folgende Farbstoffe, denen aromatische Amine beigemengt waren, beim Ansetzen der Farbbäder verwendet: Sudangrün BB, Sudanrot GG, Zaponechtscharlach CR und CG, Vulkanbrenner blau N, Naptogelb, Sulfongelb SG, Resereinbraun G, Vulkanisinrot SB, Chrysoidinlose R, Rhodeminlise B extra und Sudanviolett BR. 1940 bis Ende 1946 war H. Soldat und in russischer Kriegsgefangenschaft. Oktober 1945 erkrankte er mit Durchfällen, Juli 1946 mit Nierenbluten

* Herrn Prof. Dr. Ernst Holstein zum 60. Geburtstag am 14. Mai 1961 gewidmet.

und August 1949 — H. war damals 42 Jahre alt — wurde durch einen Urologen ein kleinapfelgroßes Blasenpapillom und eine Reihe von kleineren Ablegern in der Harnblase festgestellt. Seither wurden in wechselnden zeitlichen Abständen sich immer wieder neubildende Blasenpapillome durch endovesicale Elektrokoagulationsbehandlung entfernt. Am 17. 7. 50 ergab die Blasenspiegelung im Blasengrund um den Blasenhals und vor allem in der Pars prostatica der Harnröhre kleine Papillome, die bis auf einen Rest in der Gegend des Samenhügels, der schon von koagulierten Zotten bedeckt war, elektrokoaguliert wurden. Am 2. 10. 50 sind weitere Papillome aufgetreten und zwar in der weniger gutartig anzusehenden Form der rasenartigen Ausbreitung. Am 2. 4. 53 werden wieder Papillome zerstört. Nach der Behandlung treten heftige Blasenblutungen auf. H. klagte über häufigen Harnzwang, nachts bis zu 6×, Kopfschmerzen, Durstgefühl und allgemeine Schwäche. Im Harn kein Eiweiß, aber Zucker. Die Blasenspiegelung zeigte einen etwa wallnußgroßen, leidlich gut gestielten Tumor am Blasendach dicht in Sphincternähe, einen etwa bohnengroßen Tumor an der rechten Seitenwand im oberen Abschnitt und einen kleinen erbsgroßen an der linken unteren Seitenwand. Die Tumoren sind von roter Farbe und alle mit nicht ganz regelmäßiger Oberfläche. Die Harnleitermündungen sind klein und liegen ziemlich weit hinten am Blasenboden. Der Blasenschließmuskel ist im rechten unteren Quandranten unregelmäßig grob gewulstet. 14. 9. 53 neues erbsengroßes zottiges Papillom an der hinteren Blasenwand. Weitere Koagulationen und zunehmender Kräfteverfall. 29. 4. 55 Krankenhausaufnahme und 27. 5. 55 Tod.

Die Leichenöffnung des nunmehr 48jährigen H. zeigte makroskopisch an der Harnblase keine Veränderungen. Entlang des Bauchteiles der großen Körperschlagader fanden sich bis dattelgroße Lymphknotenmetastasen. Im Schaft und Kopf des rechten Oberschenkelbeines und in allen Lenden- und unteren Brustwirbelkörpern bestanden bis zehnpfennigstückgroße Knochenmetastasen. Im rechten Oberschenkelbein war das Fettmark durch rotes Knochenmark ersetzt. Es bestand eine schwere allgemeine Auszehrung, eine Entzündung des linken Nierenbeckens mit Bildung kleiner Steine und aufsteigender Nierenentzündung. Weitere Nebenbefunde sind hier ohne Interesse.

Die feingewebliche Untersuchung der makroskopisch unauffälligen Harnblase ergab ein papillär wachsendes Blasencarcinom aus atypischem Übergangsepithel. Die mituntersuchte Vorsteherdrüse zeigte dagegen keinerlei krebsige Veränderungen. Das Blasencarcinom hatte zu Tochtergeschwülsten in allen Lenden- und den unteren Brustwirbelkörpern sowie im rechten Oberschenkelbein und in den Lymphknoten an der Bauchaorta geführt. Außerdem bestanden nur feingeweblich nachgewiesene kleinste Tochtergeschwülste der Leber. Die Tochtergeschwülste zeigten das Bild eines zum Teil papillär wachsenden Carcinoms, dessen Zellen wie Übergangsepithel angeordnet waren. Die Nebenniere hatte eine weitgehende Fettentspeicherung und eine nahezu völlige Lipoidentspeicherung. Ferner bestand eine chronische ulceröse Pyelitis, eine Kalknephrose und eine ascendierende Nephritis.

Ich selbst hatte zu der tödlichen Erkrankung eines *Färbemeisters* an Harnleiter- und Nierenbeckenkrebs obergutachtlich Stellung zu nehmen, deren Erwerb und deren Beurteilung durch die die aromatischen Aminofarbstoffe erzeugenden Lieferfirmen in mannigfacher Weise interessant ist.

Der Färbemeister E. H. hatte von 1912—1957, also 45 Jahre lang, in der Färberei Witwe X. und Söhne in einer rheinischen Stadt mit aromatischen Aminen zu arbeiten. 5. 12. 57 wurde H. durch einen

Urologen operiert. Es fanden sich Geschwülste der rechten Niere und des rechten Harnleiters, der in seinem ganzen Verlauf steinharte Verdickungen zeigte. Die steinharten Knoten entlang des Harnleiters erstreckten sich bis zur Harnblase. Ferner waren Tochtergeschwülste in den regionären Drüsen vorhanden. Fast mandarinengroße paraaortale Drüse, Vena cava und Aorta fest ummauernd, mit der Wand dieser Gefäße so fest verbacken, daß Entfernung unmöglich. Die feingewebliche Untersuchung ergab vorwiegend im Bereich des Nierenbeckens, aber auch in Rinde und Mark der Niere einen Krebs, der teilweise in angedeuteten Drüsenschläuchen, teils in großen Nestern wuchernde atypische Epithelien enthält und als Adenocarcinom (Drüsenkrebs) angesprochen werden muß. Da eine totale Ausräumung desselben nicht mehr möglich war, beschränkte sich der Operateur auf Entfernung der rechten Niere. Am 24. 8. 59 verstarb H. im 65. Lebensjahr und sein behandelnder Arzt erstattete Berufskrankheitsmeldung wegen Nieren-Harnleiterkrebs durch aromatische Amine.

Die von H. in der Färberei verwendeten Farbstoffe bestanden zum erheblichen Teil aus Diazofarbstoffen, durchwegs primären aromatischen Aminen und Azofarbstoffen, die entweder in der Azo- oder in der Kupplungskomponente oder in beiden aus cyclischen oder heterocyclischen aromatischen Aminen bestehen. Diese Farben wurden von den folgenden 5 Herstellerfirmen bezogen: Farbenfabriken Bayer Leverkusen, Anilinfarbenfabrik Gebrüder Seitz Frankfurt, Badische Anilin- und Sodafabrik Ludwigshafen, Farbwerke Hoechst und Chemische Fabrik Kreussler Wiesbaden. Die zuständige Berufsgenossenschaft hatte nun bei den 5 Lieferfirmen Rückfrage gehalten, mir die Antworten zugestellt und, weil dieselben so unterschiedlich lauteten, das Obergutachten von mir angefordert.

Die Azo-Abteilung der Firma Bayer Werke Leverkusen hatte unter Kenntnisnahme des Leiters ihrer gewerbehygienischen Abteilung Dr. med. Ehrlicher in ihrem Schreiben vom 32. 12. 59 bestätigt, daß es sich bei den von ihr bezogenen Farbstoffen um durch chemische Azo-Brückenverbindungen verknüpfte aromatische und heterocyclische Systeme mit löslichmachenden Gruppen handelt. Als Färbereihilfsmittel wurde 2,4 Toluylendiamin (Deckname H. konz.) geliefert. Sie schreibt ferner: „*Bekannt* ist, daß bei *Färbereiarbeitern* in früheren Jahren *Fälle* von *Blasenkrebs* aufgetreten sind". Die Anilinfarbenfabrik Gebrüder Seitz in Frankfurt teilte am 18. 1. 60 mit, daß sie ihre meisten Farben von den Farbenfabriken Bayer in Leverkusen beziehen und sie sich daher bei der Beantwortung der Frage „auf die Ausführungen der Farbenfabriken Bayer stützen müßten". Das gewerbehygienisch-pharmazeutische Institut der Badischen Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen (Prof. Dr. med. Oettel) antwortete am 8. 1. 60 auf die Frage, ob die 21 Farbstoffe und Färbereihilfsmittel, die in den letzten

Jahren von der Firma X. in B. bezogen wurden, in der Lage sind, bei der Verwendung in der Färberei Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege zu verursachen, „können wir Ihnen mitteilen, daß auf Grund *jahrzehntelanger* Erfahrung *keines* der Produkte *in der Lage* ist, bei der Verwendung in der *Färberei* Krebs oder andere Neubildungen sowie Schleimhautveränderungen der Harnwege zu verursachen". Die Werksleitung der Farbenwerke Hoechst antwortete ohne Beiziehung des ärztlichen Leiters ihrer gewerbehygienischen Abteilung am 19. 1. 60, daß das verkaufte Patentblau VF ein Triphenylmethanfarbstoff und das gelieferte Diaminschwarz BH ein Azofarbstoff ist. „Diese Verbindungen sind unseres Erachtens nicht mehr als Listenstoffe im Sinne der 5. Berufskrankheiten-Verordnung anzusehen, und es wird nach den *bisherigen Erfahrungen* für *unwahrscheinlich* gehalten, daß sie bei der Verwendung in der *Färberei* Krebs oder andere Neubildungen sowie Schleimhautveränderungen der Harnwege verursachen." Die Chemische Fabrik Kreussler in Wiesbaden-Biebrich antwortete am 22. 12. 59: „Ein großer Teil der Säurefarbstoffe und nahezu alle Direktfarbstoffe, die in der Textilfärberei verwendet werden, enthalten Amino-, Imino- oder Azogruppen. Derartige Farbstoffe werden seit vielen Jahrzehnten hergestellt, *ohne* daß *ein einziger* auf sie zurückführender Fall von Krebserkrankung oder Schleimhautveränderung der Harnwege aufgetreten ist. Daß derartige Erkrankungen der Harnwege durch die in der *Färberei* verwendeten Farbstoffe entstehen können, halten wir für *ganz ausgeschlossen*. Unsere Mitteilungen decken sich im übrigen mit den reichen Erfahrungen der bekanntesten großen Farbstoffwerke, was die Zuverlässigkeit unserer Darlegungen Ihnen sicher bestätigen wird." Diese drei negativen Auskünfte sind besonders erschwerend, weil sie nicht etwa aus werbetechnischen Verkaufsgründen erfolgten, die mitunter ein gesundheitsgefährliches Produkt für Verkaufszwecke als gesundheitsungefährlich hinzustellen versuchen, sondern als Aufklärung einem offiziellen Träger der Unfallversicherung dienen sollten.

Die Bayer Werke Leverkusen und ihre gewerbehygienische Abteilung (Dr. Ehrlicher), denen sich die Anilinfarbenfabrik Seitz, Frankfurt, anschloß, haben zu Recht darauf hingewiesen, daß auch bei Färbereiarbeitern aromatische Blasenkrebse auftraten. Schon vor 20 Jahren schrieb Taeger, daß auch Färber gefährdet sind. Der Leiter des nordamerikanischen Nationalen Krebsforschungsinstituts, Abteilung Berufs- und Umweltskrebse in Bethesda W. C. Hueper gibt im Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin eine Übersichtstabelle der beruflichen Umweltskrebse, unter denen er die aromatischen Amine aufzählt und als Sitz der durch sie erzeugten Krebse Harnblase, Harnleiter und Nierenbecken nennt. Gefahr besteht für Hersteller, industrielle Verbraucher und Anwohner. Als Beispiel erwähnt er die Chemiewerker in der Herstellungsbetrieben und die Verwender von aromatischen Aminen und aus ihnen

gemachten Farbstoffen in *Färbereien von Textilien!* Da diese Kenntnis beim gewerbehygienischen Institut der BAS (Prof. Oettel), der Werksleitung der Farbwerke Hoechst und der Chemischen Fabrik Kreussler, Wiesbaden, aber noch nicht vorliegt, schien mir die vorliegende kleine Arbeit notwendig.

Bemerkenswert ist auch die Art, wie der Färbemeister H. bei seiner Berufsarbeit gefährdet war. Über sie gibt der Technische Aufsichtsbeamte Dipl.-Ingenieur Kentwich auf Grund der Besichtigung der Arbeitsstätte in Gegenwart des Betriebsinhabers folgenden anschaulichen Bericht:

Es handelt sich um einen veralteten, winkeligen, mit Maschinen vollgestopften und mit 140 Beschäftigten stark überbelegten Familienbetrieb, der noch in der um die Jahrhundertwende üblichen Weise ohne jegliche Arbeitshygiene geführt wird. Als noch jetzt benützter Farblagerraum dient ein fensterloser, nur 1,80 m hoher, 1,60 m breiter und etwa 3,50 m langer Arbeitsraum, in dem weder natürliche noch künstliche Entlüftung besteht. Auf den schmalen, ringsum an den Wänden angebrachten und bis zur Decke reichenden Regalen stehen die zum großen Teil unverschlossenen Farbstoffbüchsen. Die Farbstoffe bestehen zum erheblichen Teil aus Diazofarbstoffen, durchwegs primären aromatischen Aminen, und Azofarbstoffen, die entweder in der Azo- oder in der Kupplungskomponente oder in beiden aus cyclischen oder heterocyclischen aromatischen Aminen bestehen. Da eine Waage nicht vorhanden, entnahm H. „nach Augenmaß" mit langstieligen Stahllöffeln aus den Büchsen, die infolge ihrer feinsten, fast kolloidalen Ausmahlung stark staubenden Farbpulver. Die Beleuchtung des Arbeitsraumes besteht in einer Feuchtraum-Deckenleuchte, unter der ein großer Mensch nur gekrümmt stehen kann. Die Raumluft dieses unlüftbaren Bunkers, in den man durch eine türlose Mauerlücke ein- und aussteigen muß, ist daher von kleinsten Mengen der Farbstoffe erfüllt. Eine Messung der MAK-Werte hat nie stattgefunden. In dem kleinen, kaum lüftbaren Färbereiraum hat H. dann Jahrzehnte lang in etwa 2 Liter fassenden Färberkellen die Farbstoffe angeteigt, aufgelöst und den in kupfernen Färbekesseln befindlichen Färbeflotten portionsweise zugesetzt. Neuerdings ist eine neue und geräumigere Färberei gebaut worden. Doch waren die früheren baulichen und arbeitsmäßigen Zustände im Betrieb bei einer gemeinsamen Besichtigung durch Regierungsgewerberat und den Staatlichen Gewerbearzt Rheinland-Pfalz „kaum beschreiblich".

Auch ich habe den Betrieb gemeinsam mit dem Staatlichen Gewerbearzt besichtigt und die Beschreibung des Technischen Aufsichtsbeamten bestätigt gefunden. Zusätzlich hat H. jahrelang die Asordin (= Tetrachlorkohlenstoff) Reinigungsanlage der Firma ohne Gebrauch einer wirksamen Atemschutzmaske bedient, ferner war er laut Auskunft des Technischen Aufsichtsbeamten in dem kleinen, kaum lüftbaren Färbereiraum jahrelang den Einwirkungen von Schwefelwasserstoffgas ausgesetzt. Diese unbefriedigenden Arbeitsverhältnisse erlauben auch hinsichtlich des Erwerbs seines Berufskrebses nicht, einen solchen ohne Kenntnis des Arbeitsplatzes abzulehnen.

Während demnach das Vorkommen von Carcinomen der Harnblase und der abführenden Harnwege durch Umgang mit aromatischen Aminen unzweifelhaft ist, ist dies hinsichtlich des Auftretens von

Sarkomen nicht so sicher. Zwar zählt TAEGER in seinem Buch „Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten" (1941) als Blasengeschwülste der Anilinarbeiter papilläre Epitheliome, breit aufsitzende Carcinome, Sarkome, Carcino-Sarkome oder Tumoren unbestimmten Charakters auf und auch KOELSCH und HOLSTEIN, die sich dabei auf REHN, NASSAUER, OPPENHEIMER stützen, sind in ihren älteren Arbeiten der Ansicht, daß Blasensarkome zwar selten, aber sicher seien. Die „Arbeitsmedizinischen Erkenntnisse und Erfahrungen 1952—1954" berichten Seite 143 von dem 32jährigen Arbeiter einer chemischen Reinigung und Färberei, der 16 Jahre hauptsächlich als *Färber* gearbeitet hatte. Er starb 2 Wochen nach operativer Entfernung eines Blasentumors, dessen histologische Untersuchung deutlich auf das Vorliegen eines Spindelzellensarkoms hinwies, das von atypischen Bestandteilen durchsetzt war. In den Lungen fanden sich zahlreiche Metastasen. E. GROSS glaubt, daß es sich bei den im früheren Schrifttum von REHN und NASSAUER erwähnten Sarkomen um Fehldiagnosen von Carcinomen gehandelt hat und zitiert A. MÜLLER (1951). Dieser schreibt: In älteren Zusammenstellungen ist auch die Rede von Sarkomen. Später sind nur noch epitheliale Geschwulstformen beobachtet worden. Wahrscheinlich sind die früher als Sarkome gedeuteten Neubildungen nach heutiger Auffassung anaplastische Krebsformen. Unter Anaplasie versteht man den Übergang höher differenzierter Zellen in weniger differenzierte. Daher meint GROSS, daß keinerlei Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß es ein berufliches Blasensarkom gibt. Also lehnt er das Blasensarkom des Färbers als entschädigungspflichtige Berufskrankheit ab.

Zusammenfassung

Berufskrebs der ableitenden Harnwege und der Blase durch aromatische Amine kann auch in Färbereien auftreten.

Literatur

Arbeitsmedizinische Erkenntnisse und Erfahrungen 1952—1954. Bonn: Köllen-Verlag 1957.

HOLSTEIN, E.: Berufskrankheiten durch aromatische Nitro- und Amidoverbindungen. Sammlung Arbeitsmedizin Heft 27, 1953.

— Grundriß der Arbeitsmedizin, 3. Aufl. 1958.

HUEPER, W. C.: Berufskrebse. In E. W. BAADERS Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Bd. II, Teil 2. 1961.

Jahresbericht Staatl. Gewerbearzt Nordrhein 1939.

LEUENBERGER, S. G.: Die unter dem Einfluß der synthetischen Farbenindustrie beobachtete Geschwulstentwicklung. Beitr. klin. Chir. **80** (1912).

MÜLLER, ACHILLES: Über Blasen- und Nierenschädigungen in der Farbstoffindustrie. Helv. chirurg. Acta **18** (1951).

TAEGER, H.: Die Klinik der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten. 1941.

Prof. Dr. Dr. h. c. E. W. BAADER,
Hamm i. Westf., Lisenkamp 17

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 416—421 (1961)

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Saarland-Universität
(Leiter: Prof. Dr. med. habil. Symanski)

Silikose bei Feuerungsstein-Schneidern

Vergleichende arbeitsmedizinische Untersuchungen in vier saarländischen Eisenhüttenwerken*

Von

Hermann Beckenkamp, Saarbrücken

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 20. März 1961)

An jede Einzeluntersuchung, die eine Berufsschädigung feststellt, sollten sich Umgebungsuntersuchungen von Belegschaftsmitgliedern der gleichen Betriebsabteilung anschließen (Jobs). Noch besser ist die Einbeziehung der entsprechend exponierten Personen nicht nur im gleichen, sondern auch in allen gleichartigen Betrieben, wie dies im folgenden geschildert wird.

Im Rahmen eines Forschungsauftrags der Hohen Europäischen Behörde für Kohle und Stahl fielen uns in einem Eisenhüttenwerk von drei dort arbeitenden Feuerungssteinschneidern zwei durch das Vorhandensein silikotischer Lungenveränderungen auf. Wir konnten dann alle 18 Feuerungssteinschneider mit mindestens 10jähriger Berufsanamnese aus sämtlichen vier saarländischen Stahlwerken erfassen; die fünfte saarländische Hütte hat kein angeschlossenes Stahlwerk und damit auch keine Arbeiter, die in wesentlichem Umfang mit der silikosegefährdenden Arbeit des Schneidens und Schleifens feuerfester Steine befaßt sind. Auch haben wir auf die Untersuchung jener Männer verzichtet, die bei Feuerungsmauerarbeiten in Gießereien und ähnlichen Betrieben nur gelegentlich mit Steinschneide- und Schleifmaschinen umzugehen haben.

Die Silikose im entschädigungspflichtigen Grade gilt auf Grund der Statistiken der Berufsgenossenschaft in der deutschen Metallindustrie als selten (Grafeneder), ebenso in der französischen Hüttenindustrie (Tara). Bei Zugrundelegung nicht versicherungsrechtlicher, sondern medizinischer Befunde kamen allerdings ungarische (Kardos), italienische (Vigliani) und holländische (Geelen und Muller) Autoren zu wesentlich größeren Befallsziffern. Aus der Literatur sind insbesondere Pneumokoniosen bei der Verarbeitung von feuerfesten Steinen hinlänglich bekannt (Dickmans, hier weitere Literatur; Lochtkemper, Teleky, Saupe). Die besondere Gefährdung der Feuerungsmaurer, speziell der Koksofenmaurer, wurde 1953 von H. Dickmans und O. Schmidt belegt. Die Tätigkeit der Feuerungsmaurer in Stahlwerken ist hin-

* Herrn Prof. Dr. E. Holstein zum 60. Geburtstag.

sichtlich der Gefährdung durch Staub von feuerfesten Steinen derjenigen der Koksofenmaurer durchaus vergleichbar.

In den heute noch geltenden „Richtlinien für die Bekämpfung der Silikose in der Eisen- und Metallindustrie" von 1940, herausgegeben vom Verband der Eisen- und Metall-Berufsgenossenschaften, sind die Bedienungsleute der Steinzurichtemaschinen ausdrücklich aufgeführt und Vorschriften für den Staubschutz dieser Maschinen enthalten. Nach unseren Erfahrungen sind bei den Werken diese Richtlinien in

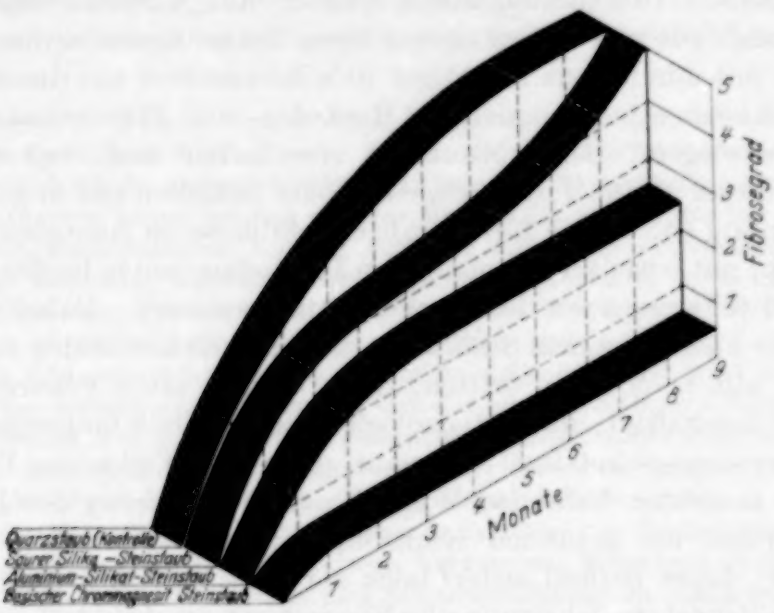

Abb. 1. Die Entwicklung von Lungenfibrosen bei Ratten unter Einwirkung von Staub von basischen Chrommagnesia-Steinen, halbsauren Aluminiumsilikatsteinen, sauren Dinas-Steinen (Silika) und von reinem Quarzstaub. Entnommen aus der Arbeit von U. SAFFIOTTI und A. T. DEGNA

bezug auf die Feuerungssteinschneider aber in Vergessenheit geraten, und es fehlen auch in Deutschland Arbeiten, die sich mit der besonderen Berufsgefährdung dieses Berufszweiges beschäftigen. Dagegen hat PROYARD kürzlich auf Grund seiner Untersuchungen an 6 Feuerungssteinschneidern in einem großen belgischen Hüttenwerk, wobei in 3 Fällen Silikosen aufgedeckt wurden, auf die besondere Gefährdung dieser kleinen Gruppe von Spezialarbeitern hingewiesen. Die Arbeit von PROYARD enthält auch wesentliche Angaben über die Zusammensetzung der Stäube, die bei der Zurichtung der verschiedenartigen feuerfesten Stäube entfallen. Diese Angaben sind deswegen sehr wichtig, weil bekanntlich die Silikosegefährdung von der Art, insbesondere der basischen oder sauren Reaktion der verarbeiteten Steine wesentlich abhängt (LOCHTKEMPER). Dies konnte auch tierexperimentell von italienischen Autoren bestätigt werden (SAFFIOTTI) (vgl. Abb. 1).

PROYARD fordert auf Grund seiner Staubmessungen und der aufgedeckten Silikosefälle eine intensive Staubbekämpfung, wozu er das

Tauchen der feuerfesten Steine vor dem Schneiden in eine Lignosulfatlauge vorschlägt. Dieser Vorschlag geht auf amerikanische Autoren zurück (CLINE und BLOOM). PROYARD weist aber auch ausdrücklich darauf hin, daß die Arbeitsbedingungen und damit die Staubgefährdung von Platz zu Platz stark wechseln, insbesondere auch je nachdem, ob die Arbeit im Freien oder in geschlossenen Räumen durchgeführt wird.

Eigene Untersuchungen

Wir haben 18 Feuerungssteinschneider aus 4 Stahlwerken untersucht, damit alle uns bekanntgewordenen Feuerungssteinschneider und -schleifer mit mindestens 10jähriger Arbeitsanamnese aus diesen Betrieben. Nicht mit erfaßt wurden die Hochofen- und Pfannenmaurer, weil diese überwiegend Schamottesteine verarbeiten und weil eine Zurichtung dieser Steine durch Schneiden oder Schleifen nur in geringerem Umfang nötig ist. In 3 Fällen wurde eine Silikose im Röntgenstadium I aufgedeckt mit jeweils mikronodulären Herdsetzungen in beiden Lungenober- und teilweise auch den Lungenmittelgeschossen. Dabei stammen zwei dieser Fälle aus einem Stahlwerk, das außer diesen beiden seit knapp 5 Jahren nur noch einen dritten, erst 27 Jahre alten Feuerungssteinschneider beschäftigt, der röntgenologisch und klinisch lungengesund ist.

Ruhespirographisch fand sich, ganz wie bei den Fällen von PROYARD, bei sonst normalen Befunden lediglich eine Vermehrung der Residualluft, während die gesunden Kontrollfälle normale Residualvolumina aufwiesen; dieser Befund bedarf noch der weiteren Aufklärung.

Durch Betriebsbesichtigung aller Feuerungssteinschneide- und -schleifanlagen in den 4 Hütten konnte die einleuchtende Erklärung dafür gefunden werden, weshalb in Hütte A von 3 Arbeitern zwei eine Silikose aufwiesen, in Hütte B von 3 Arbeitern eine Silikose aufgedeckt wurde, in Hütte C von 6 Untersuchten keine Silikose, aber 2 Fälle mit chronischen Bronchitiden gefunden wurden, in Hütte D bei 6 Untersuchten keine Silikosen und keine Bronchitiden bestanden. Zum Verständnis sind hier einige technische Ausführungen nötig.

Technische und medizinische Voraussetzungen der Silikosegefährdung

1. Staubart. Die Feuerungssteinschneider werden hauptsächlich silikosegefährdet durch das Auftreten von Feinstaub saurer oder halbsaurer feuerfester Steine.

Im Saargebiet werden zur Zeit aber nur noch 6 Siemens-Martin-Öfen in Silikaausmauerung betrieben, die in den Hütten A und B (je 3) stehen. Neun Siemens-Martin-Öfen werden dagegen mit basischen Magnesitsteinen ausgemauert, von denen der erste 1931 in dieser Form in Betrieb genommen worden ist. In allen Feuerungen, z. B. Manganschmelzöfen, Elektroöfen, Mischern usw., scheint der Verbrauch von sauren Steinen gegenüber den Magnesitsteinen zurückzugehen, wenngleich für einen anderen Zweck, nämlich die Ausmauerung der Tieföfen, eine der Hütten demnächst wieder von Magnesitausmauerung auf die Ausmauerung mit halbsauren Steinen übergehen will. Der Insgesamt-Verbrauch der feuerfesten

Steine und damit die Tätigkeit der Feuerungssteinschneider steigt zwar mit zunehmendem Stahlausstoß der Hütten, geht diesem aber nicht direkt parallel. Je genauer die Steine zugeschliffen und eingepaßt werden, desto mehr Schleifarbeit ist erforderlich, dafür halten die Feuerungen auch desto länger. In Hütte C ist der Aufwand an Schleifarbeit für den einzigen vorhandenen Mischer, an dem ein Betriebsengpaß besteht, beispielsweise beträchtlich höher als in allen anderen Hütten. Die wenigsten Schneide- und Schleifarbeiten fallen ganz allgemein in Hütte D an, somit auch die geringsten Staubmengen und zudem nur wenige Anteilsprozente von Staub saurer feuerfester Steine.

2. Staubbekämpfung. Die Silikose- und unspezifische Staubgefährdung der Feuerungssteinschneider hängt davon ab, wie die Staubbekämpfung funktioniert.

Die Hütten A, B und C sind räumlich beengt, und dadurch ist die Belästigung der Werksangehörigen durch Rauch, Staub, und Gerüche recht erheblich. In Hütte A stand bis zu unseren Untersuchungen eine Steinschneidemaschine ohne Staubabsaugevorrichtung bei den Siemens-Martin-Öfen und gefährdete nicht nur die Feuerungssteinschneider, sondern auch die sonst dort arbeitenden ziemlich zahlreichen Menschen, insbesondere die Schmelzer an den in Gang befindlichen Öfen, die Einsetzer, Pfannenfahrer usw. In Hütte B werden die Steine für die Feuerungen in einem kleinen Raum geschnitten und geschliffen, Absaugevorrichtungen sind zwar vorhanden, aber der entstehende Staub wird nur 5—6 m weiter in den Nebenraum geblasen, wo sich das große Steinlager befindet. Wenn die Tür offen ist, was bei laufendem Verbrauch von Steinen oft nötig ist, kommen die Staubschwaden durch die Ventilatorwirkung der Absaugung zur Tür wieder herein an den Entstehungsort. Im gleichen Hüttenwerk B werden im Eisenwerk ebenfalls Steine geschnitten, doch handelt es sich hier um Schamottesteine, und die Absaugung ins Freie (kein wesentlicher Verkehr von Menschen) ist in Ordnung. In Hütte C ist die Steinschneide- und Schleifeinrichtung im *Stahlwerk* in bezug auf den Staubschutz im wesentlichen wirksam; dagegen produziert die Steinschneide- und Schleifeinrichtung im *Eisenwerk* riesige Schwaden von (weniger spezifisch silikosegefährlichem als allgemein reizendem) Schamottestaub. In Hütte D ist allgemein viel Raum vorhanden. Der entstehende Staub gelangt auch ohne große Absaugevorrichtung immer ins Freie und verteilt sich dort weiträumig. Es sind nur 2 Steinschneidemaschinen vorhanden, davon ist nur eine in Betrieb, keine Schleifmaschinen.

3. Arbeitsanfall. Der Grad der Gefährdung der Feuerungssteinschneider ist davon abhängig, wieviel Schneide- und Schleifarbeit anfällt und auf wieviele Arbeiter dieses Arbeitsvolumen verteilt wird.

Hierzu ist zu bemerken, daß die von uns aufgedeckten Silikosefälle aus denjenigen beiden Hütten stammen, die wenige, aber hochspezialisierte Feuerungssteinschneider beschäftigen. Auch in der (doppelt so großen) Hütte C fällt sehr viel Schneide- und Schleifarbeit an und dürfte die Arbeitsbelastung des Einzelnen etwa derjenigen in den beiden Hütten A und B entsprechen. Dagegen wird die Staubbelastung des Einzelnen in Hütte D dadurch „verdünnt", daß der ohnehin geringere Anfall an Steinschneidearbeiten auch noch auf mehr Arbeiter verteilt wird.

Ausblick und Folgerungen

Bisher schien die Tendenz dahin zu gehen, daß die gefährlicheren sauren Steine (Silikasteine) durch die wesentlich teureren, aber haltbareren basischen Steine (Magnesit) verdrängt werden. Die Einrichtung

von Hängegewölben mit blechverpackten, ungebrannten Magnesitsteinen ist arbeitsmedizinisch belanglos, weil die Schlußsteine doch aus Silika- oder gebrannten Magnesitsteinen zugerichtet werden müssen wie bisher. An manchen Stellen, an denen früher hochfeuerfeste Steine eingesetzt werden mußten, kam man in den letzten Jahren mit Schamotte aus, da dessen Feuerfestigkeit im Laufe der Jahre von etwa 1100° auf 1400° erhöht werden konnte. Es zeichnet sich nun aber die Möglichkeit ab, daß wegen des rationelleren beschleunigten Durchsatzes und der dadurch bedingten höheren Betriebstemperaturen in Hochöfen und Wind erhitzern, ebenso wegen höherer Betriebstemperaturen (z. B. beim Blasen von Sauerstoff statt Luft in den Convertern) auch in anderen Feuerungen aller Art höher hitzebeständige Steine mit immer größerer Präzision der Zurichtung (fugendicht!) eingesetzt werden müssen. Die Gefährdung der Feuerungssteinschneider und -schleifer ist somit kein absterbendes, sondern ein akutes *Problem wachsender Bedeutung*.

Es wäre viel gewonnen, wenn auf die einwandfreie Staubbekämpfung gemäß den Richtlinien zur Bekämpfung der Silikose in der Eisen- und Metallindustrie mehr geachtet würde. Diese staubgefährdenden Arbeiten könnte man dadurch „verdünnen", daß man nicht viele Leute mehr oder minder dauernd diese Arbeit verrichten läßt, sondern im Rahmen der betrieblichen Möglichkeiten möglichst viele Menschen abwechselnd diese Arbeit des Steinschneidens und -schleifens verrichten läßt, die körperlich nicht schwer ist, allerdings Präzision in einem gewissen Umfang verlangt. Schließlich, und dies scheint uns nach den Betriebsbesichtigungen ein vernachlässigter und dringend beherzigenswerter Rat zu sein, sollte man grundsätzlich nur Leute über 40 Jahren an die Schneide- und Schleifmaschinen heranlassen; denn sofern sich dann doch noch eine Silikose entwickelt, wird sie nicht das entschädigungspflichtige Stadium erreichen und zu keiner Verkürzung des Lebens bei dem allfällig Betroffenen führen.

Ein noch so spezieller Industrieberuf, wie beispielsweise der „Feuerungssteinschneider", kann von Betrieb zu Betrieb ganz verschieden aufgefaßt werden und weitgehend unterschiedlicher Berufsgefährdung ausgesetzt sein. Vorsicht bei allen Beurteilungen statistischer Aufstellungen ist deshalb immer nötig. Erfahrungen aus einem Betrieb lassen sich nicht ohne weiteres auf einen anderen Betrieb übertragen, auch dann nicht, wenn ganz präzise Berufsbezeichnungen und Angaben über genau definierte Arbeitsplätze vorliegen.

Mit diesen Einschränkungen möchten wir aber gleichwohl empfehlen, den Steinschneidern in den Hüttenwerken wegen der möglichen Silikosegefährdung und Bronchitisgefährdung besondere werksärztliche Aufmerksamkeit zu schenken.

Zusammenfassung

Es wurden alle 18 Feuerungssteinschneider aus den Stahlwerken von vier saarländischen Eisenhüttenwerken untersucht, die 10 Jahre oder länger in diesem Beruf tätig sind. Drei Silikosefälle und 2 Fälle von chronischer Bronchitis wurden aufgedeckt. Dieser relativ hohe Erkrankungsanteil läßt den Beruf des Feuerungssteinschneiders und -schleifers als einen besonderer ärztlicher und technischer Überwachung bedürftigen erscheinen.

Der Anfall an Erkrankungen ist von Hütte zu Hütte recht verschieden, die Gründe dafür konnten durch Betriebsbesichtigungen geklärt werden und werden erläutert.

Literatur

Cline, C. E., and R. A. Bloom: Treating silica brick to eliminate dust. Blast and Steel Plant, p. 1302. 1956.

Dickmans, H., u. O. Schmidt: Röntgenologische Untersuchungen bei Kokereiarbeitern. Beitr. Silikose-Forsch., H. 21, Silikoseforschungsinstitut der Bergbau-Berufsgenossenschaft Bochum 1953 (hier auch weitere Literaturangaben).

Geelen, E. M., u. L. Muller: Stoflongen in de metaalindustrie. T. soc. Geneesk. **96**, 9 (1952).

Grafeneder, H.: Häufigkeit und Auftreten der Silikose in der Eisen- und Metallindustrie. Zbl. Arbeitsmed. **1**, 13 (1951).

Jobs, H.: Berufsgruppenuntersuchungen im vertrauensärztlichen Dienst. Vertrauensarzt u. Krankenkasse **7**, 73 (1939).

Kardos, K.: Die Silikose der Eisenhüttenarbeiter. Orv. Hétil. **91**, 1370 (1950).

Lochtkemper, F. J.: Die Staublunge als Berufserkrankung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1936**, 154.

—, u. L. Teleky: Studien über Staublunge, 4. Mitt. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **3**, 712 (1932).

Proyard, G.: Le danger des poussières provoquées par le sciage des brisques. Arch. Mal prof. **21**, 428 (1960).

Saffiotti, U., e A. T. Degna: Studi sulla silicosi sperimentale da materiali refrattari: Attività silicotigena di polveri di mattoni refrattari usati nei forni Martin. Med. d. Lavoro **49**, 347 (1958).

Saupe, E.: Klinisch-röntgenologische Untersuchungen an Ofensetzern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **2**, 591 (1931).

Tara, S., G. Gaultier et E. Cavigneaux: Les silicoses de la métallurgie en France. Arch. Mal. prof. **10**, 464 (1949).

Vigliani, E. C., L. Parmeggiani e E. Zanetti: Il controllo schermografico della tuberculosi e della silicosi nelle industrie metalmeccaniche del'Italia settentrionale. Med. d. Lavoro **39**, 1 (1948).

Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen, S. 500 u. 510. Köln 1954. Hier auch weitere Literaturangaben.

Dr. Hermann Beckenkamp,
Institut für Arbeitsmedizin der Saarland-Universität,
Saarbrücken, Malstatterstr. 17

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 422—441 (1961)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene (Direktor: Prof. Dr. A. Brandt) der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung, Berlin-Lichtenberg

Experimentelle Silikose bei Ratten nach einseitiger Phrenicusexhairese*

Von

G. Irmscher und G. Schulz, Berlin

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. Januar 1961)

Von den vielen wichtigen Einzelfaktoren, die Entwicklung und Ablauf einer Silikose beeinflussen können, wurde die Wirkung der künstlichen Zwerchfell-Lähmung experimentell untersucht. Über die Wirkung der einseitigen Phrenicusexhairese beim Menschen werden nach den Mitteilungen im Schrifttum folgende Faktoren diskutiert:

1. Vollständige Lähmung der betroffenen Zwerchfellhälfte (Felix, W. u. a.).
2. Entspannung der gesamten Lunge und Ruhigstellung besonders der unteren Abschnitte.
3. Einbuße der Ventilation in der betreffenden Lunge um mehr als die Hälfte gegenüber der gesunden Seite (Rossier, Bühlmann, Wiesinger).
4. Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme um mehr als ein Drittel in der ruhiggestellten Lunge (Rossier u. a.).
5. Venöse Stauung im kleinen Kreislauf auf der Seite der Zwerchfellähmung und Abfluß eines Teils des Blutes über arteriovenöse Anastomosen, verbunden mit einer Sauerstoffuntersättigung im gesamten Kreislauf (Sauerbruch, Brauer, Petzold, Rossier).
6. Behinderung des Lymphabflusses durch die Exkursionseinschränkung der betroffenen Lunge (Strauss, Aiello u. a.).
7. Noch nicht eindeutig zu definierende Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch die Unterbrechung der Verbindungen des vegetativen Anteils des N. phrenicus zur vegetativen Innervation der Lunge (Sturm, Mecklenburger und Dünner u. a.).
8. Steigerung der Phagocytose in der ruhiggestellten Lunge (Strauss).
9. Änderung der Expektoration (Brunner, Deist, Lange, Stutz u. a.).

Diese Faktoren sind unter dem Blickpunkt der Zwerchfellähmung zur Behandlung von vorwiegend in Lungen-Unterlappen lokalisierten tuberkulösen Prozessen erörtert worden, sind aber bei Entstehung und Ablauf von Staublungenerkrankungen bei Ausfall oder Beeinträchtigung der Zwerchfellfunktion gleichfalls in Betracht zu ziehen. Es schien aus diesem Grund interessant, den Einfluß der Phrenicusexhairese auf die Entwicklung der Silikose im Tierexperiment zu untersuchen. Da die anatomischen Verhältnisse der als Versuchstiere verwendeten Ratten

* Herrn Prof. Dr. med. habil. E. Holstein, unserem hochverehrten Lehrer, zum 60. Geburtstag gewidmet.

nicht ganz denen beim Menschen entsprechen, wurde für die Beurteilung der Wirkung der Phrenicusunterbrechung bei der Ratte für erforderlich gehalten, zunächst in einem Versuch zu prüfen, ob und inwieweit die Lungenventilation der Ratte nach einseitiger Zwerchfellähmung geändert wird. Gleichzeitig sollte der Versuch auch einen Anhalt über den Erfolg der Operation geben. Die Registrierung der Atemfrequenz und des Atemvolumens wurde hierzu für ausreichend gehalten.

Experimentelle Durchführung

Für die Atemregistrierung wurden 10 Ratten gleichen Gewichts und gleichen Alters (200—250 g und 5 Monate) ausgewählt. Jedes Tier wurde 4mal registriert: 1. vor der Operation, a) in Ruhe, b) nach Belastung; 2. in der ersten Woche nach der Operation, a) in Ruhe, b) nach Belastung.

Belastet wurden die Tiere durch einen 2stündigen Aufenthalt in einer rotierenden Lauftrommel.

Versuchsanordnung

Die zu registrierenden Tiere wurden jeweils in eine Röhre gesetzt, deren Abmessungen so gehalten waren, daß nur ein geringer Luftmantel zwischen der Wandung des Gefäßes und dem Tierkörper bestand. Eine Gummimanschette, die am Tierkörper unterhalb der vorderen Extremitäten fest anlag, aber die Atemexkursionen des Thorax nicht behinderte, verschloß die obere Öffnung. Das andere Ende war mit einem Stopfen verschlossen, der eine Öffnung für den Anschluß des Schlauches der Registrierapparatur enthielt. Der Schlauch führte zu einer Marreyschen Kapsel, die mit einem Schreibhebel versehen war, der die Atemexkursionen des Tieres auf ein Russkymographion aufzeichnete (Abb. 1).

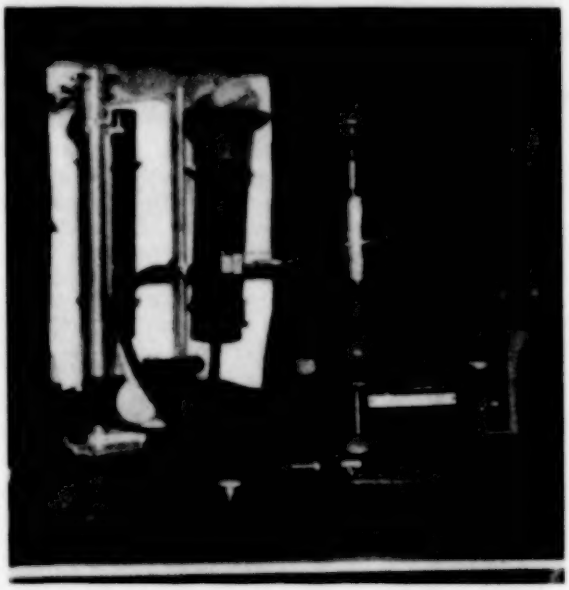

Abb. 1. Apparatur zur Registrierung der Atmung von Ratten

Die zunächst unruhigen Tiere gewöhnten sich relativ schnell an die Zwangshaltung in der Röhre, so daß die Registrierung nach kurzer Zeit vorgenommen werden konnte, ohne daß es durch die Bewegungen des Tieres zu größeren Störungen in der aufgezeichneten Respirationskurve kam.

Vergleicht man die Ergebnisse der Respirationsprüfung der Tiere untereinander (Abb. 2 und 3), so zeigt sich, daß die Kurven nur in geringen Grenzen voneinander abweichen. Daraus läßt sich schließen, daß die Atmung der Tiere durch die Zwangshaltung nur unwesentlich beeinflußt wurde. Bei allen 10 Tieren hatte die Belastung eine Zunahme

der Frequenz und eine Abnahme des Atemvolumens, ausgedrückt im Absinken der Amplitude, zur Folge.

Die nach der Operation aufgezeichneten Kurven lassen eine stärkere Beeinflussung der Ventilation durch die Zwerchfellähmung erkennen. Es kommt zu einer beträchtlichen Herabsetzung des Atemvolumens und in deren Folge zu einer erheblichen Steigerung der Atemfrequenz. Setzt man die aufgezeichneten Kurven nach Belastung vor und nach der Operation in Beziehung, so findet sich eine eindrucksvollere Änderung der Ventilation als beim Vergleich der in Ruhe registrierten Kurven. Das zeigt, daß bei der Belastung die Kompensationsfähigkeit der in ihrer Ventilation eingeschränkten Lunge stärker herabgesetzt ist als in Ruhe.

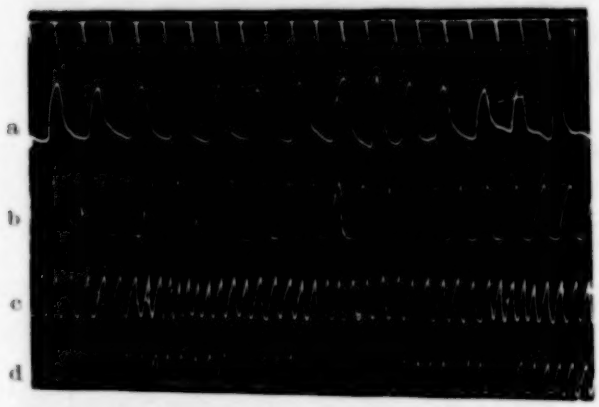

Abb. 2a—d. Respirationskurve von Ratte I. a In Ruhe vor Phrenicusexhairese. b Nach Belastung vor Phrenicusexhairese. c In Ruhe nach linksseitiger Phrenicusexhairese. d Nach Belastung und linksseitiger Phrenicusexhairese

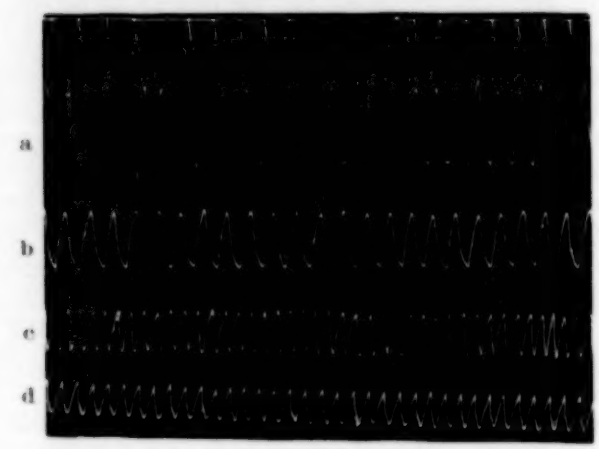

Abb. 3a—d. Respirationskurve von Ratte II. a In Ruhe vor Phrenicusexhairese. b Nach Belastung vor Phrenicusexhairese. c In Ruhe nach linksseitiger Phrenicusexhairese. d Nach Belastung und linksseitiger Phrenicusexhairese

Damit ist genügend belegt, daß die einseitige Phrenicusexhairese, deren technische Ausführung später beschrieben wird, bei der Ratte ebenso wie beim Menschen zu einer nachweisbaren Beeinträchtigung der Ventilation führt. Der bei allen Tieren übereinstimmende Kurvenverlauf kann gleichzeitig als Bestätigung für den Erfolg der Operation in bezug auf die Zwerchfellähmung gewertet werden.

Die durch diesen Versuch z.T. bestätigte Annahme, daß dem Wirkungsmechanismus der Phrenicusexhairese bei der Ratte annähernd die gleichen Faktoren wie beim Menschen zugrunde liegen, gestattet, den Verlauf der Silikose unter den besonderen Bedingungen der modifizierten Lungenfunktion nach Ausschaltung des N. phrenicus im Tierexperiment zu studieren.

Um genügend sicher zu sein, daß allein durch die Injektionstechnik bei intratrachealer Applikation eine Differenz in der Staubverteilung

nicht erfolgt, die das Ergebnis der Untersuchung verwischen würde und bei gleichem Staubangebot in der durch Zwerchfellähmung beeinträchtigten Lunge eine größere Staubmenge pro Flächeneinheit im Lungengewebe angereichert wird als in der nicht phrenikotomierten Lunge, wurde ein weiterer zusätzlicher Versuch durchgeführt.

Für diesen Versuch wurde nicht Quarzstaub verwendet, sondern Koksstaub, weil es hier in erster Linie darauf ankam, die Staubverteilung in der Lunge sichtbar zu machen. Der Staub wurde dabei nicht mittels intratrachealer Technik in einer Suspension verabfolgt, sondern die Tiere wurden der Staubinhalation ausgesetzt.

Folgende *Versuchsanordnung* wurde getroffen:

15 Tiere gleichen Alters, Gewichts und Geschlechts wurden in einem Beatmungskäfig 8 Std einer kontinuierlichen Koksstaubkonzentration von 75 g pro m^3 Luft ausgesetzt. Die Teilchengröße betrug 5 μ und weniger. Unmittelbar nach Beendigung der Staubbeatmung erfolgte die linksseitige Phrenicusexhairese. Operiert wurden 10 Tiere, die anderen 5 dienten als Vergleichsgruppe.

In Abständen von 24 Std, 3, 7, 10 und 20 Tagen nach der Operation wurden jeweils zwei operierte Tiere und eins aus der Vergleichsgruppe getötet.

Die Befunde bei phrenikotomierten Ratten

Makroskopisch konnte kein signifikanter Unterschied in der Färbung zwischen der rechten und linken Lunge festgestellt werden. Die Lungen waren *relativ gleichmäßig pigmentiert.*

Histologische Befunde. Für die histologische Untersuchung wurden von den in Formalin fixierten Lungen Stufenschnitte angefertigt, mit Hämalaun und Hämotoxylin-Eosin gefärbt. Ein Schnitt blieb jeweils ungefärbt.

24 Std nach der Staubapplikation. In der *Verteilung* des *Staubes* ergeben sich *deutliche Unterschiede.*

In der rechten Lunge ist der Koksstaub herdförmig gelagert; Bezirke, die stärker verstaubt sind, wechseln mit solchen, die kaum Kohlepigment enthalten. In der linken Lunge ist eine relativ gleichmäßige Verteilung des Staubes über der ganzen Fläche anzutreffen, wobei die Verstaubung von der Peripherie zum Zentrum zunimmt. Insgesamt ist in der linken Lunge die Staubretention größer als in der rechten.

Die Bronchien enthalten in wechselnder Menge verklumpten Staub, links mehr als rechts. In beiden Lungen findet sich eine teils geringe, teils stärkere zellige Infiltration der Interstitien. Ein großer Teil der Zellen hat reichlich Staub phagocytiert. In der linken Lunge liegen die Staubzellen im Interstitium dichter als rechts. Aber die Alveolen enthalten weniger Zellen.

3, 7, 10 und 20 Tage nach der Staubapplikation. Der Unterschied in den histologischen Befunden von Intervall zu Intervall ist nur gering, so daß die Befunde zusammengefaßt werden können.

Ab 3. und 7. Tag nach der Applikation des Staubes wird der *Unterschied* in der Staubretention zwischen der rechten und linken Lunge

deutlicher als nach 24 Std. Das Verteilungsmuster ist etwa das gleiche geblieben, aber die *Staubmenge hat in der rechten Lunge gegenüber der linken deutlich abgenommen.*

Rechts finden sich schon größere Bezirke, die kaum noch Staubpartikel enthalten. Die Alveolen in der linken Lunge haben sich völlig geleert; in der rechten Lunge sind noch zahlreiche Staubzellen in den Alveolen anzutreffen. Im Interstitium finden sich vereinzelt granulomartige Zellansammlungen. Die Befunde von den Tieren, die 10 und 20 Tage nach der Staubapplikation getötet wurden, unterscheiden sich von den vorhergehenden dadurch, daß nun eine größere Staubansammlung in den zentralen Abschnitten anzutreffen ist und die peripheren Bezirke fast völlig frei von Kohlepigment sind. Dies trifft besonders für die rechte Lunge zu, in der linken Lunge findet sich doch noch eine gleichmäßigere Verteilung des Staubes. Auffallend ist auch, daß in der rechten Lunge auch noch zu diesem Zeitpunkt freiliegende Staubzellen in den Alveolen vorliegen, während die der linken Lunge völlig frei von Inhalt sind. Die Bronchien enthalten nach 3 Tagen noch geringe Mengen Koksstaub und haben sich ab 7. Tag bis auf kleine Sekretmengen völlig geleert.

Befunde der Vergleichsgruppe. Bei den Tieren, die die gleiche Menge Koksstaub erhielten, aber keine Phrenicusexhairese hatten, ergibt sich *keine Differenz in der Verstaubung* zwischen der rechten und linken Lunge.

In beiden Lungen hat die Verteilung einen herdförmigen Charakter. Ähnlich wie in den rechten Lungen bei den operierten Tieren wechseln Bezirke, die nur wenig Koksstaub enthalten, mit solchen, in denen er wieder reichlicher liegt. Im Interstitium sind die Staubzellen häufig zu kleinen Granulomen angeordnet. Die Staubmenge in den Lungen wird mit fortschreitender Zeitdauer nach der Beatmung geringer. Das Verteilungsmuster, das anfangs einer feinen Netzstruktur entsprach, wird gröber, auch die Verstaubung, die zunächst auch in der Peripherie stärker war, tritt in den späteren Zeitabschnitten (10. und 20. Tag nach der Beatmung) besonders in den zentralen Abschnitten hervor.

Insgesamt ist die interstitielle Zellvermehrung bei diesen Tieren nicht so stark wie bei den operierten. Es enthalten die Alveolen aber durchweg noch mehr oder weniger reichlich desquamierte Alveolarepit helien, die mit Kokspigment angefüllt sind.

Zusammenfassung. Während makroskopisch kein signifikanter Unterschied in der Staubretention zwischen der rechten und linken Lunge bei linksseitiger Phrenicusexhairese feststellbar ist, kommt er bei der histologischen Untersuchung doch deutlich zum Ausdruck. *Je länger die Tiere* nach der Beatmung *überlebten, desto größer* ist auch die *Differenz in der Staubretention* zwischen der rechten und linken Lunge. Bei der Vergleichsgruppe ergibt sich keine Seitenbevorzugung in der Staubretention.

Wie das Ergebnis dieses Versuchs zeigt, kommt es auch bei der Staubaufnahme per inhalationem zu einer unterschiedlichen Staubretention in den Lungen, indem die durch die Phrenicusexhairese beeinträchtigte Lunge eine größere Staubmenge aufweist. Da die Phrenicusoperation erst nach der Beatmung durchgeführt wurde, haben primär beide Lungen, ihrer Größe entsprechend, die gleiche Staubmenge aufgenommen. Wenn der histologische Befund nun eine *Seitendifferenz*

ergibt, so ist für diese u. E. nur die *Phrenicusexhairese allein verantwortlich* zu machen. Die Applikationsart spielt in diesem Falle keine Rolle.

Eine zweite Frage, die durch diesen Versuch beantwortet werden sollte, ist die *Art der Störung des Reinigungsmechanismus* der Lunge durch die Phrenicusexhairese. Auch hier hat es sich ergeben, daß die Reinigung auf dem Bronchialwege verzögert ist, denn in den Bronchien der linken Lunge war mehr und länger Koksstaub anzutreffen als in denen der rechten Lunge. Über die Art der Änderung der inneren Lungenreinigung, der auf dem Lymphwege, lassen sich aus der *Staubverteilung* Schlüsse ziehen. In der rechten Lunge ist der Lymphabfluß intakt, d.h. der Staubtransport aus dem Interstitium erfolgt zügig. Dadurch kommt es zu einer Anreicherung des Staubes an bestimmten Stellen, nämlich in den Einflußgebieten der kleineren in die größeren Lymphgefäße. Es kommt somit zu einer herdförmigen Ablagerung des Staubes in der rechten Lunge. In der linken Lunge bedingen der träge Lymphfluß und die Lymphstauung einen verzögerten Staubtransport. Es lagert sich deshalb der Staub schon in den kleineren Lymphgefäßen ab. Die *Staubverteilung* erhält hierdurch einen *mehr diffusen Charakter*. Ungünstig wirkt sich dabei noch die *gestörte Reinigung auf dem Bronchialwege* aus, so daß noch ein größeres Staubangebot im Interstitium hinzukommt.

Ein weiteres Moment, das hier noch Berücksichtigung finden muß, ist der Funktionszustand der *rechten Lunge*. Durch die Ventilationseinschränkung der linken Lunge atmet die rechte Lunge kompensatorisch verstärkt. Der Lymphstrom in der Lunge ist weitgehend von deren Atemexkursionen abhängig. Bei verstärkter Atmung ist auch der Lymphabfluß erhöht. Es würde daraus folgern, daß der Staubabtransport in der rechten Lunge durch die *verstärkte kompensatorische Atmung* erhöht ist. Durch diese Tatsache wird der Seitenunterschied in der Staubretention noch größer. Inwieweit nun diese Behauptung tatsächlich zutreffend ist, läßt sich aus dem Versuch jedoch nicht ablesen.

Hauptversuch der experimentellen Silikose bei phrenikotomierten Ratten

a) Methode. Für den Versuch wurden Albino-Ratten eines amerikanischen Inzeststammes verwendet. Die Tiere hatten ein Gewicht zwischen 200 und 250 g, das Alter der Tiere lag zwischen 5 und 6 Monaten. Tiere aus einem Inzeststamm bieten den Vorteil, daß eine individuelle Schwankung in der Reaktion nicht sehr erheblich ist.

Für unsere Fragestellung hielten wir es für zweckmäßig, die übliche *Technik der intratrachealen Staubapplikation* zu modifizieren, um eine möglichst gleichmäßige Staubverteilung in der Lunge zu gewährleisten.

Eine gleichmäßige Staubverteilung in der Lunge kann auch bei intratrachealer Applikation erreicht werden, wenn nicht, wie gewöhnlich, die Suspension schnell unter Druck injiziert wird, sondern langsam und nur während der Inspiration.

Es wird dadurch die Flüssigkeit praktisch aspiriert. (In Vorversuchen mit Farbstofflösungen wurde der Unterschied der Verteilung der Flüssigkeit bei der jeweiligen Injektionstechnik studiert.) Um das Absetzen des Staubes in der Spritze zu verhindern, mußte die Gesamtmenge von 1,5 ml in zwei Einzelgaben aufgeteilt werden, die jeweils 30 mg Quarzstaub enthielten. Der erforderliche Quarzstaub wurde aus brasilianischem Bergkristall hergestellt mit Teilchengrößen unter 5 μ.

In leichter Äthernarkose erfolgte die Freilegung der Trachea durch einen Medianschnitt. In die eröffnete Trachea wurde die stumpfe Kanüle, die noch durch ein Stück Ureterkatheter verlängert war, eingeführt. Zwischen den beiden Injektionen wurde eine kleine Pause eingelegt, damit sich die Atmung des Tieres

Abb. 4. Topographische Beziehungen des N. phrenicus (*a*) zum Plexus brachialis (*b*)

wieder erholte. Im Anfang der Versuche zeigten fast alle Tiere nach Aufnahme der Flüssigkeit eine Phase der Apnoe, die auf die mechanische Verlegung der Atemwege und den hinzutretenden, durch den mechanischen Reiz des Staubes verursachten Bronchialspasmus zurückzuführen ist. Der Bronchialspasmus konnte weitgehend durch eine subcutane Injektion von Adrenalin unmittelbar vor Beginn des Versuchs ausgeschaltet werden. Dabei zeigte sich, daß beim überwiegenden Teil der Tiere keine stärkere Atembehinderung mehr auftrat.

Im Anschluß an die Staubapplikation wurde die *linksseitige Phrenicusexhairese* vorgenommen. Vom gleichen Schnitt ausgehend, lassen sich in der Tiefe des seitlichen Halsdreieckes der Plexus cervicalis und brachialis stumpf darstellen. Der N. phrenicus überkreuzt den Plexus brachialis in seinem Anfangsteil. [Diese topographische Beziehung ist in Vorversuchen an einer Anzahl von Tieren durch Präparation des Nerven vom Zwerchfell aus bis zu seinen Ursprüngen am Plexus cervicalis festgestellt worden (s. Abb. 4).]

An der Überkreuzungsstelle wurde der Nerv stumpf isoliert, mit einer chirurgischen Pinzette erfaßt und regelmäßig 1—2 cm herausgedreht und durchtrennt.

Eine gleichmäßige Länge konnte nicht in jedem Fall erzielt werden, da der Nerv, nachdem er etwa 1 cm extrahiert war, häufig von selbst abriß. In fast allen Fällen ließen sich durch mechanische Reizung des Nerven vor seiner Durchtrennung heftige Kontraktionen des linken Zwerchfells auslösen.

Die Operationswunde wurde mit einigen Perlonnähten verschlossen. Um die Sterblichkeit nach der Operation durch Entzündungen möglichst niedrig zu halten, wurde die Operation unter weitgehender Einhaltung der Asepsis durchgeführt. Zusätzlich erhielt jedes Tier 1000 E Jenacillin in die Operationswunde.

Die Sterblichkeit in den ersten 10 Tagen nach der Operation lag unter 5%. In der folgenden Zeit verstarben nur ganz vereinzelt Tiere, so daß die Sterblichkeit praktisch 1% nicht überschritt.

Um die Entwicklung der Silikose über einen größeren Zeitraum verfolgen zu können, war es erforderlich, die Tiere in Intervallen zu töten. In Abständen von 4 Wochen wurden jeweils 2 Tiere getötet.

b) Makroskopische Befunde. Die makroskopischen Befunde sollen nicht einzeln aufgeführt werden, da von Monatswert zu Monatswert die Unterschiede in den Veränderungen häufig zu gering waren, daß eine deutliche Differenz sich nicht immer feststellen ließ.

In der Literatur werden bei der experimentellen Silikose quarzspezifische Veränderungen in Lungen, Lymphknoten, Leber und Milz beschrieben. Bei der Sektion wurde besonders auf die Befunde dieser Organe geachtet. Auch der Zustand des Zwerchfells wurde festgehalten, da von ihm auf die Funktionsbeeinträchtigung der Lunge geschlossen werden kann.

Die Lungen der Tiere waren nach 4wöchiger Versuchsdauer in allen Abschnitten gleichmäßig dunkelrot gefärbt. Es fand sich eine allgemeine Konsistenzvermehrung. Unterschiede zwischen der rechten und linken Lunge oder einzelnen Lungenbezirken ergaben sich nicht. Diese Befunde zeigten die Lungen aller Tiere bis zum 4. Monat nach der Staubapplikation.

Ab 5. Monat ließen sich kleine stecknadelkopf- bis hirsekorngroße Knötchen in wechselnder Menge tasten. Die Knötchen hoben sich vom umgebenden Lungengewebe durch eine grau-weiße Farbe und derbe Konsistenz ab. Die linke Lunge wies regelmäßig eine größere Anzahl Knötchen auf. Die Zahl und Größe der Knötchen nahm von Monat zu Monat zu.

Bei den Tieren aus längerer Versuchsdauer — ab 8. Monat — fanden sich in überwiegender Mehrzahl der Fälle in den dorsalen und basalen Abschnitten der linken Lungen größere streifenförmige Bezirke von grauweißer Farbe und fester Konsistenz. *In den rechten Lungen waren diese Herde kleiner* und vorwiegend im ersten aber auch im zweiten und dritten Lappen lokalisiert. In den Lungen einzelner Tiere mit einer Versuchsdauer von einem Jahr und mehr war die Fibrosierung in der linken Lunge so weit fortgeschritten, daß nur noch in den Spitzenbezirken und den Randabschnitten normales Lungengewebe zu finden war. Häufig wiesen der Spitzenbereich und die marginalen Abschnitte der Lungen kleine bläschenförmige Vorwölbungen auf.

Im allgemeinen zeigten die Veränderungen von Monat zu Monat eine zunehmende Tendenz. Nur in einzelnen Fällen ergaben sich bei Tieren mit kürzerer Versuchsdauer ausgeprägtere Befunde als bei denen aus längerem Zeitintervall zwischen Staubapplikation und Tötung.

In allen Fällen, auch bei den Tieren, die 4 Wochen nach der Staubgabe getötet wurden, ließen sich vergrößerte *Bifurkationslymphknoten* nachweisen. Die Lymphknotenvergrößerung stand zur Versuchsdauer in einem direkt proportionalen Verhältnis, so daß die Lymphknoten der Tiere, die 1 Jahr und später nach der Staubapplikation getötet wurden, bis Bohnengröße erreichten. Die Konsistenz nahm von Monat zu Monat zu, bis etwa zum 5. Monat, ab diesem Zeitpunkt wiesen die Lymphknoten die unverändert derbe Konsistenz auf.

Abb. 5. Ventralansicht einer Rattenlunge nach 10monatiger Versuchsdauer und Phrenicusexhairese

Auch in der Größenzunahme der Lymphknoten ergab sich ein *deutlicher Unterschied zwischen rechts und links*. Die Lymphknoten der linken Seite waren stets größer als die der rechten (s. Abb. 5).

Regelmäßig wurde bei der Sektion auf den Funktionszustand des *Zwerchfells* geachtet.

Vor der Tötung der Tiere erfolgte die Kontrolle der Zwerchfellfunktion in der Form, daß die Muskelkontraktion am narkotisierten Tier von der eröffneten Bauchhöhle aus beobachtet wurde. Beim größten Teil der Tiere stand das linke Zwerchfell eindeutig höher als das rechte und zeigte keine gleichsinnigen respiratorischen Schwankungen. Häufig hatte man den Eindruck, daß es sich gering entgegengesetzt bewegte. In einem kleinen Prozentsatz der Fälle führte das linke Zwerchfell geringe gleichsinnige Bewegungen mit dem rechten aus, indem es sich während der Inspiration auch abwärts bewegte.

Einen Bewegungsunterschied zwischen rechter und linker Zwerchfellhälfte ließen nur einzelne Tiere vermissen, diese wurden für die Auswertung nicht herangezogen. Als weitere Sicherung für eine tatsächlich

stattgefundene Lähmung diente der Zustand der Zwerchfellmuskulatur. Makroskopisch ergab sich jedoch bis zum 4. Monat kein eindeutiger

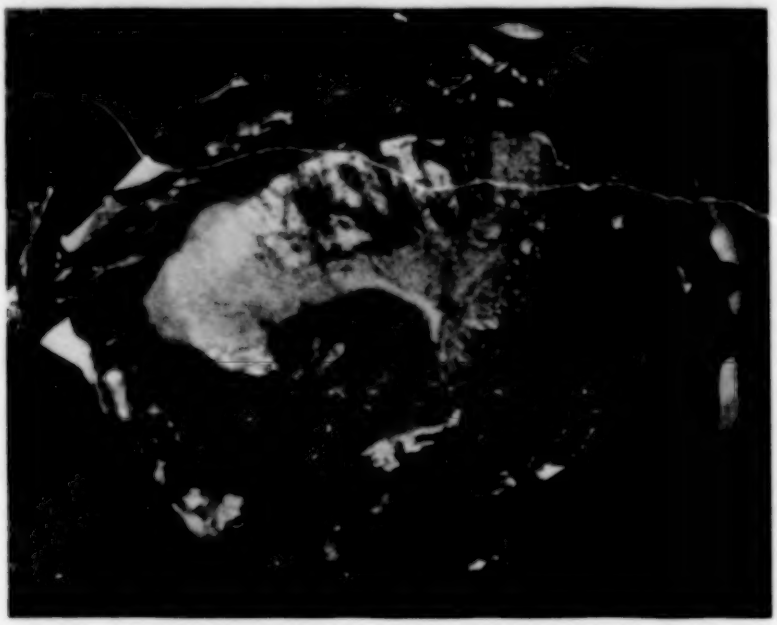

Abb. 6. Zwerchfellpräparat einer Ratte, 8 Monate nach linksseitiger Phrenicusexhairese. Ansicht von thorakaler Seite. Helle Stellen im Präparat entsprechen der Muskelatrophie des linken Zwerchfells. Auflicht

Abb. 7. Präparat wie Abb. 6 bei Durchlicht

Unterschied zwischen rechts und links. Eine Seitendifferenz fand sich erst nach einer Zeitspanne von 4 Monaten nach der Operation. Jetzt war die linke Muskelplatte regelmäßig dünner als die rechte und bei durchfallendem Licht transparenter. Diese Zeichen der Atrophie der

linken Zwerchfellmuskulatur waren von Monatswert zu Monatswert ausgeprägter. Ab 7. Monat nach der Operation fand sich an Stelle der Muskulatur eine bindegewebige Membran. Es blieb jedoch regelmäßig ein Teil der Muskulatur von der Atrophie verschont, und zwar der dorsale Anteil der Pars costalis (s. Abb. 6 und 7). Diese besondere Form der Atrophie ließ sich bei allen Tieren finden.

Obwohl dieser kleine Teil funktionstüchtiger Muskulatur des linken Zwerchfells praktisch keine Wirkung auf die Lunge bei der Atmung entfalten kann und deshalb für die Fragestellung der Arbeit keine Bedeutung hat, sei doch noch kurz auf diesen interessanten Befund eingegangen. In der Literatur konnte kein Hinweis gefunden werden, daß nach der Phrenicusexhairese beim Menschen und Tier (Kaninchen, Hund, Katze) es zu einer derartigen Form der Atrophie kommt.

Für die Erklärung der Atrophie gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder besteht bei der Ratte regelmäßig ein Nebenphrenicus, der soweit isoliert verläuft, daß er durch die Exhairese nicht erfaßt wird, oder dieser Teil der Zwerchfellmuskulatur wird noch von anderen Nerven, wahrscheinlich den Intercostalnerven, motorisch innerviert.

Bei der Durchsicht der Literatur über die Innervationsverhältnisse des Zwerchfells mußte festgestellt werden, daß die Ansichten der Autoren nicht einheitlich sind. Daß Äste der Intercostalnerven in die Zwerchfellmuskulatur führen, wird von allen übereinstimmend angenommen. Jedoch fanden sich nur in Arbeiten von Timofejew sowie Felix Hinweise, daß bestimmte Teile des Zwerchfells von Ästen der Intercostalnerven motorisch versorgt werden. Alle anderen Autoren sind der Ansicht, daß die Zweige der Intercostalnerven zum Zwerchfell nur an der sensiblen Versorgung beteiligt sind (Ken Kuré und Shimbo, Ramström u. a.).

Es ist anzunehmen, daß bei der Ratte dieser Anteil des Zwerchfells, der nach der Phrenicusexhairese nicht atrophiert, nicht vom N. phrenicus, sondern von Intercostalnerven, höchstwahrscheinlich vom N. intercost. XII motorisch versorgt wird. Die Möglichkeit der motorischen Innervation dieses Teiles durch einen Nebenphrenicus, der durch die Operation nicht erfaßt wird, scheidet u. E. aus, da bei der Präparation des Phrenicus nie solch ein Ast beobachtet wurde, was technisch nicht schwierig wäre, da die Verzweigung des Phrenicus in der nur dünnen Muskelplatte des Rattenzwerchfells gut beobachtet werden kann.

Die makroskopische Betrachtung von *Leber* und *Milz* ergab außer einer wechselnden Färbung und Blutfülle keine besonderen Befunde. Herdförmige Bezirke von grauweißer Farbe und fester Konsistenz, wie sie bei den Lungen gefunden wurden, konnte bei keinem Fall festgestellt werden.

c) Besprechung der histologischen Befunde. Da bei der Anzahl der histologischen Einzelbefunde eine klare Gegenüberstellung der wesentlichen Veränderungen in der rechten und linken Lunge nicht immer möglich ist, erscheint es günstig, den *Verlauf der Silikose* in einzelne Stadien zu unterteilen. Der Nachteil, den die Unterteilung eines an sich kontinuierlich ablaufenden Prozesses in sich birgt, da sie nicht alle

Einzelheiten berücksichtigt, muß hierbei zugunsten der besseren Übersicht in Kauf genommen werden.

Nach den Wandlungen der Gewebsreaktionen ergeben sich im Laufe des Versuchs aus den jeweiligen Hauptmerkmalen *drei große Stadien* im Ablauf des Silikosegeschehens. Die Charakterisierung der Stadien richtet sich dabei nicht nach dem Ausmaß der Reaktion, d. h. nach der Größe der betroffenen Lungenabschnitte, sondern nach der Qualität der Gewebsreaktion.

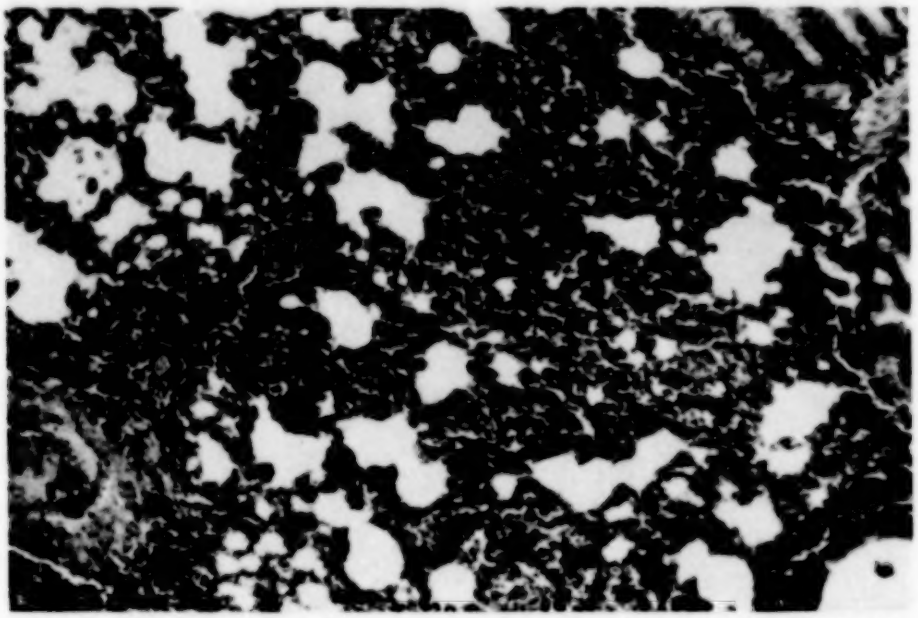

Abb. 8. Stadium I der Silikosecntwicklung, 1 Monat nach Staubapplikation

Der *erste Abschnitt* der Auseinandersetzung der Lunge mit dem Quarzstaub kann als *Stadium der quarzunspezifischen Anfangsreaktion* bezeichnet werden. Gekennzeichnet ist dieses Stadium durch eine mehr oder weniger stark ausgeprägte *Desquamativpneumonie*. Das Bild wird von einer starken *Zellproliferation* beherrscht. Die Alveolen sind mit Epithelien ausgefüllt, die reichlich Phagocytose zeigen. Auch das Interstitium ist zellig infiltriert. Diese Gewebsreaktion hat insgesamt einen diffusen Charakter (s. Abb. 8). Erst gegen Ende des ersten Stadiums bilden sich *granulomartige Zellansammlungen* heraus. Als quarzunspezifisch wird dieses Stadium deshalb bezeichnet, weil jeder Fremdkörperreiz von der Lunge zunächst grundsätzlich in ähnlicher Weise beantwortet wird (Siegmund). Es ist also anfangs nicht möglich, aus der Reaktionsart der Lunge auf den auslösenden Fremdkörper zu schließen. Erst nach einiger Zeit reifen die für den jeweiligen Reiz spezifischen Gewebsreaktionen aus. Der Zeitpunkt für das Auftreten erster typischer morphologischer Veränderungen ist entsprechend dem differenten Charakter der Fremdkörper sehr verschieden.

Die *erste quarzspezifische Gewebsreaktion* stellt das *II. Stadium* in der Silikoseentwicklung dar. Es ist durch *granulomartige Zellansammlungen*, in denen eine *feine Faserbildung* gerade erkennbar ist, charakterisiert (s. Abb. 9). An die Stelle der flächenhaften Zellproliferate sind nun die Zellgranulome getreten. Der überwiegende Teil der Alveolen ist wieder frei von zelligem Inhalt. Die Granulome sind ausschließlich im Interstitium lokalisiert. Auch die Bronchien, die im ersten Stadium mit Sekret und Staubzellen angefüllt waren, haben sich wieder fast vollständig geleert.

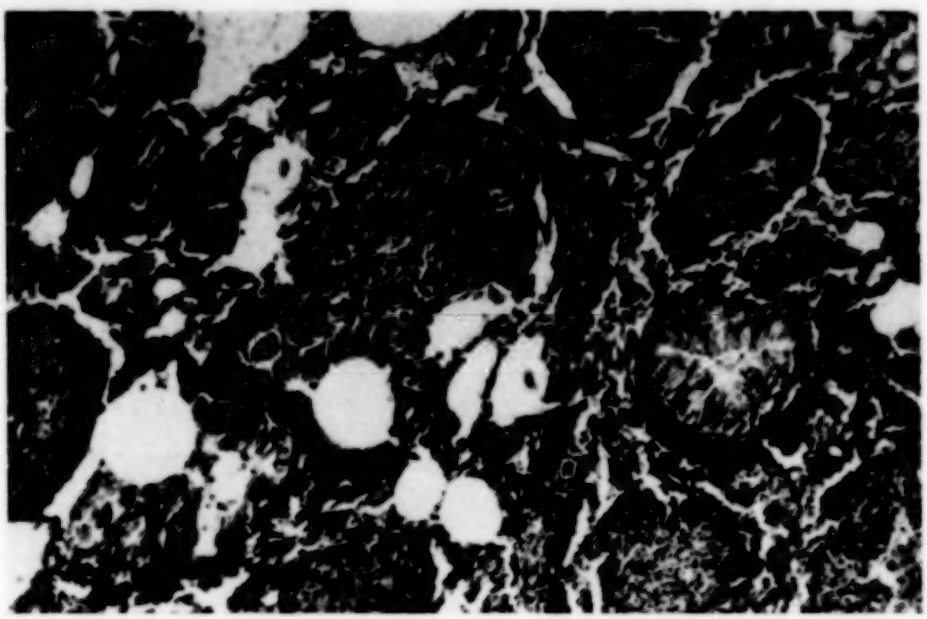

Abb. 9. Stadium II der Silikoseentwicklung 4 Monate nach Staubapplikation

Funktionell gesehen, kann dieser histologische Befund z.T. als ein erster Abschluß in der Auseinandersetzung der Lunge mit dem Fremdkörper angesehen werden. Der eingedrungene Staub wurde teils frei, teils von den Alveolarzellen phagocytiert, entweder auf dem Bronchialweg oder ins Lungeninterstitium und von dort teilweise auf dem Lymphwege abtransportiert.

Die spezifischen Gewebsreaktionen im Interstitium beherrschen im weiteren Verlauf des Silikosegeschehens das histologische Bild. Es kommt dann zur Herausbildung des *III. Stadiums, des der voll ausgebildeten Silikose*. Das Hauptmerkmal dieses Stadiums ist das *vernarbte Silikoseknötchen*. Es wird von geflechtartig angeordneten kollagenen Faserzügen gebildet. Der Charakter des einzelnen Granuloms hat sich in der Form geändert, daß jetzt an die Stelle der Zellen die kollagenen Faserbündel getreten sind. Nur ein Saum von Staubzellen an der Peripherie der Knötchen blieb noch erhalten. Zahlreiche Knötchen schließen zentrale Nekrosen ein.

Benachbarte Granulome konfluieren infolge ihrer ständigen Größenzunahme und bedingen dadurch eine diffuse Fibrosierung des Lungengewebes. Das Auftreten dieser fibrotischen Schwielen kennzeichnet praktisch den Endzustand in der Entwicklung der Silikose (s. Abb. 10).

Die *Gegenüberstellung der histologischen Untersuchungsergebnisse der rechten und linken Lunge* des gleichen Tieres ergibt nach der genannten Einteilung folgendes Bild:

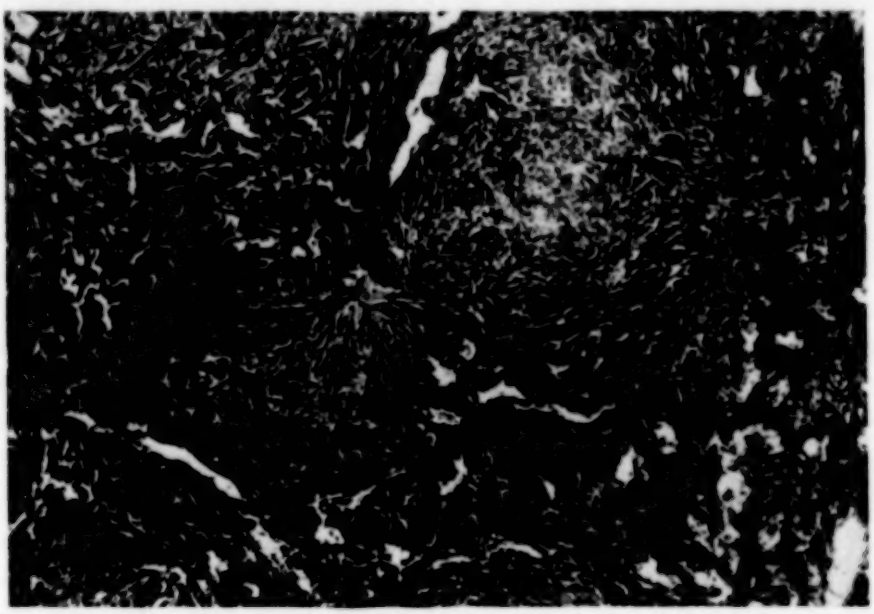

Abb. 10. Stadium III der Silikoseentwicklung 12 Monate nach Staubapplikation

Vier Wochen nach der Staubapplikation sind die histologischen Veränderungen in beiden Lungen dem ersten Stadium der Silikose zuzuordnen, d. h., sie bieten beide das Bild eines Desquamativkatarrhs mit diffuser Ausdehnung. In der linken zeichnen sich aber bereits granulomartige Zellansammlungen ab, jedoch ohne nachweisliche Faserbildung. Etwa das gleiche Ergebnis trifft auch für die achtwöchige Versuchsdauer zu. In den Lungen, die 3 und 4 Monate unter dem Staubeinfluß standen, ergeben sich bereits erste quarzspezifische Reaktionen, d. h., in einer größeren Anzahl von Granulomen ist bereits eine feine Faserbildung nachweisbar. Sie bleibt aber nur auf die linke Lunge beschränkt. Es entsprechen hier also die Befunde der linken Lunge bereits dem II. Stadium der Entwicklung, während in der rechten Lunge noch das I. Stadium anzutreffen ist. Auch nach einer Versuchsdauer von 5 und 6 Monaten lassen die rechten Lungen noch eine Faserbildung vermissen, während es in den linken schon in vielen Knötchen zu stärkeren zentralen Vernarbungen gekommen ist. Also in der rechten Lunge besteht weiter Stadium I, und in der linken befindet sich bereits ein fortgeschrittenes II. Stadium. Die erste feine Faserbildung in der

rechten Lunge ergibt sich nach einer Versuchsdauer von 7—8 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt sind die Granulome in der linken Lunge von starken Faserzügen durchzogen und zellarm. Es trifft somit für die rechte Lunge ein eben beginnendes II. Stadium zu und für die linke der Anfang des III. Stadiums. Die Versuchsdauer von 9 und 10 Monaten zeigt keine wesentliche Änderung in diesem Verhältnis. Im 11. und besonders im 12. Monat kommt es in der linken Lunge bereits zur Herausbildung von flächenhaften Fibrosen, die durch Konfluieren benachbarter Knötchen entstanden sind. Auch in der rechten Lunge ist die Entwicklung der Silikose weiter fortgeschritten, sie entspricht nun dem III. Stadium. Ab 13. Monat bis zur Beendigung des Versuchs — nach 19 Monaten — steht das fibrotische Schwielengewebe im Vordergrund der histologischen Veränderungen. Signifikante Unterschiede im Fortschreiten der Silikose von Monat zu Monat lassen sich nicht mehr ermitteln (s. Abb. 11).

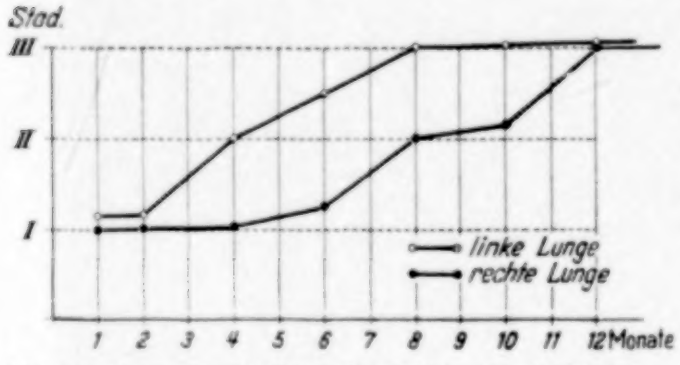

Abb. 11. Gegenüberstellung der Silikoseentwicklung in der rechten und linken Lunge — bei linksseitiger Phrenicusexhairese — an Hand der Stadieneinteilung

Man kann also sagen, daß die *Fibrosierung des Lungengewebes* mit *der Versuchsdauer parallel* geht und etwa ab 13. Monat praktisch ihren Endzustand erreicht hat. Diese Feststellung trifft für die überwiegende Zahl der Tiere zu. Nur einzelne weisen einen abweichenden Lungenbefund auf, indem die Vernarbung der Knötchen geringer ist, als es nach der Versuchsdauer zu erwarten wäre. Die Ursache für dieses Verhalten ist wohl weniger auf eine besondere Resistenz dieser Tiere gegenüber dem Quarz zurückzuführen als auf eine stärkere Expektoration der Suspension unmittelbar nach der Operation. Das relative Verhältnis der Silikoseentwicklung zwischen der rechten und linken Lunge zeigte jedoch auch bei diesen Tieren keine Abweichung von dem oben geschilderten.

Aus den histologischen Befunden ist zu ersehen, daß nicht nur die *Entwicklung der Silikose*, d. h. die zunehmende Reifung der Knötchen *in der linken Lunge beschleunigt* ist, sondern auch der Umfang an zugrunde gegangenem funktionstüchtigem Lungengewebe ist bedeutend größer als in der rechten Lunge. Dies trifft für alle Stadien zu. Schon nach den ersten 4 Wochen findet sich eine bedeutend massivere Reaktion in der linken als in der rechten Lunge. Dieser Unterschied wird

zum Ende der Entwicklung der Silikose noch deutlicher, denn die Schwielen in der linken Lunge haben ein größeres Ausmaß als in der rechten. Auch die Verteilung des spezifischen Silikosegewebes ist unterschiedlich. Während sie in der rechten Lunge einen mehr herdförmigen Charakter hat, findet sich in der linken Lunge zunächst eine disseminierte Lage der Knötchen, die sich später zu relativ gleichmäßig über den ganzen Lappen verteilten Schwielen vereinigen, wobei eine leichte Bevorzugung der dorsalen und basalen Abschnitte nicht selten anzutreffen ist. In diesen Fällen weist der Spitzenbereich große Emphysemblasen auf. Es ist auch eine deutliche Zunahme des perifokalen Emphysems mit der Größe der Knötchen oder Schwielen festzustellen.

Es ergibt sich nun die Frage, welches die *Ursache für dieses besondere Verhalten* einer durch die Phrenicusexhairese beeinträchtigten Lunge gegenüber dem Quarzstaub ist.

Hier muß u. E. im Vordergrund der Betrachtungen der *gestörte Reinigungsmechanismus der Lunge* stehen. Wie aus den Angaben in der Literatur hervorgeht, erfahren beide Komponente der Lungenreinigung, sowohl die auf dem Bronchialweg als auch die auf dem Lymphweg, eine Änderung durch die Phrenicusexhairese. In welcher Weise die *Expektoration* durch die Zwerchfellähmung beeinflußt wird, geht aus der Literatur nicht eindeutig hervor. Die Ansichten darüber sind z. T. gegensätzlich. Die bronchiographischen Untersuchungen von Stutz machen es jedoch wahrscheinlich, daß die Eliminierung eines in die Lunge eingedrungenen Fremdkörpers bei bestehender Zwerchfellähmung zumindest verzögert ist. In diesem Falle würde es bedeuten, daß die eingebrachte Quarzsuspension aus der linken Lunge nur verlangsamt auf dem Bronchialweg entfernt wird. Daraus resultiert eine längere Verweildauer des Staubes in den Alveolen der linken Lunge, was das Eindringen einer größeren Menge Staubes in das Interstitium begünstigt.

Es wäre noch die Frage zu erörtern, ob und in welcher Weise die anderen, für den Wirkungsmechanismus genannten Faktoren einen Einfluß auf die beschleunigte Entwicklung der Silikose haben. Sie spielen insgesamt, wenn überhaupt, dann nur eine untergeordnete Rolle, da der gestörte Reinigungsmechanismus schon hinreichend die Ursache für die beschleunigte Entwicklung der Silikose in der ruhiggestellten Lunge erklärt. Es soll deshalb im folgenden der mögliche Einfluß dieser Faktoren nur kurz angedeutet werden.

Es wäre denkbar, daß die *venöse Stauung im kleinen Kreislauf* zu einer p_H-Verschiebung im Gewebe der betroffenen Lunge führt. Dadurch werden möglicherweise andere Lösungsbedingungen für den Quarz geschaffen. Welche Bedeutung dieser Tatsache zukommt, kann nicht übersehen werden, da die *Löslichkeitstheorie* zur Erklärung der Silikoseentstehung selbst umstritten ist.

Ein weiterer Faktor, der eventuell noch in Betracht zu ziehen wäre, ist die *Beeinträchtigung der Lungenfunktion durch die Unterbrechung der Verbindungen des vegetativen Anteils des N. Phrenicus* mit *der vegetativen Innervation der Lunge.* Auch dessen Bedeutung kann nicht näher abgegrenzt werden, da noch wesentliche Grundlagen über die Funktion der Innervation der Lunge fehlen und die Bedeutung der vegetativen Verbindungen des N. Phrenicus mit dem vegetativen Nervensystem der Lunge in keiner Weise klargestellt ist. Nach Kalbfleisch bestimmen nervale Einflüsse die Form und den Ablauf vieler Lungenkrankheiten, wozu er auch die Silikose rechnet. Es ist weiterhin in Betracht zu ziehen, daß die Störung der vegetativen Innervation der Lunge, die ja keinen passiven Schwamm, sondern ein neuromuskuläres und neurovasculäres Organ darstellt (Kalbfleisch), auch zu einer Änderung in der Durchblutung der Lunge und im Tonus der Bronchialmuskulatur führt. Welche Bedeutung diese Änderung nun für die Entwicklung der Silikose hat, ist zur Zeit noch nicht zu ermessen.

Hingewiesen werden soll auch noch auf die durch die Phrenicusexhairese bedingte *Steigerung der Phagocytosetätigkeit* der betroffenen Lunge. Dieser Faktor kann im Silikosegeschehen eine Rolle spielen, jedoch geht aus unseren Versuchen nicht eindeutig hervor, ob die stärkere zellige Infiltration des Interstitiums in der linken Lunge nicht allein auf das erhöhte lokale Staubangebot infolge der gestörten Lymphzirkulation zurückzuführen ist, das ja von sich aus schon einen adäquaten Reiz zur verstärkten Phagocytose darstellt.

Über die Art der *Beeinträchtigung des Lymphabflusses* in der in ihrer Ausdehnung durch die Zwerchfellähmung behinderten Lunge bestehen klare Vorstellungen. Sie wurden zusammengefaßt in einer Verlangsamung des Lymphstromes und einer Lymphstauung. Bei dem in dieser Lunge herrschenden trägen Lymphstrom wird der Abtransport der Fremdkörper auf dem Lymphwege pro Zeiteinheit geringer sein als in einer normalen Lunge. Es tritt also zu der vermehrten Aufnahme von Staubpartikeln im Interstitium auf der einen Seite ein verzögerter Abtransport auf der anderen hinzu. Das Ergebnis dieser durch die Zwerchfellähmung induzierten Insuffizienz des Reinigungsmechanismus der Lunge ist eine größere Ansammlung von Quarzstaub pro Flächeneinheit Lungengewebe in der linken Lunge, als sie unter normalen Bedingungen zu erwarten ist. Nach dieser Vorstellung ist es auch erklärlich, daß die Gewebsreaktion in der betroffenen Lunge größer sein muß als bei normaler Ventilation. Denn bekanntlich stehen die Entwicklung und der Verlauf der Silikose in direkter Abhängigkeit vom Staubangebot. Als klassisches Beispiel aus klinischen Beobachtungen seien hier die sog. akuten Silikosen angeführt (Uehlinger, Brandt, Irmscher). Sie werden durch ein massives Staubangebot

hervorgerufen und sind durch das frühe Auftreten erster Veränderungen im Röntgenbild und durch einen stark beschleunigten Verlauf charakterisiert.

Man kann wohl allgemein sagen, daß *bei der beschleunigten Entwicklung der Silikose in einer durch die Phrenicusexhairese beeinträchtigten Lunge in erster Linie der gestörte Reinigungsmechanismus der Lunge verantwortlich* zu machen ist und alle übrigen Faktoren, die vielleicht an der Wirkung der Phrenicusexhairese in der Therapie der Lungentuberkulose einen großen Anteil haben, hier von nicht wesentlicher Bedeutung sein dürften.

Wie bei allen tierexperimentellen Ergebnissen besteht auch bei dieser Arbeit das Problem, inwieweit es möglich ist, diese Ergebnisse und *Schlußfolgerungen auf die Entwicklung der humanen Silikose* zu übertragen. Trotz aller grundsätzlichen Vorbehalte gegenüber der Aussagefähigkeit dieser tierexperimentellen Ergebnisse in bezug auf die Entwicklung der Silikose in der menschlichen Lunge erscheinen einige Hinweise in prophylaktischer und eventuell auch in „therapeutischer" Beziehung doch gerechtfertigt. Es wurde gezeigt, daß die Beeinträchtigung oder völlige Ausschaltung der Zwerchfellfunktion besonders durch die Störung des Reinigungsmechanismus der Lunge zu einer beschleunigten Entwicklung der Silikose führt. Diese Feststellung ist u. E. auch auf das Verhalten der menschlichen Lunge anwendbar. Daraus lassen sich aber für die Praxis nicht unbedeutende Schlußfolgerungen ableiten.

Für die *Einstellungsuntersuchung* ergäbe sich die Konsequenz, daß Werktätige, die eine röntgenologisch nachweisbare Beeinträchtigung der Zwerchfellfunktion aufweisen — sei sie durch pleuritische Verwachsungen infolge abgelaufener Basalpleuritis oder Schädigung des N. phrenicus bedingt — nicht für Arbeitsplätze zugelassen werden, an denen erfahrungsgemäß mit einer hohen Silikosegefährdung für die dort Tätigen zu rechnen ist. Es wäre weiterhin auch wert, zu erwägen, ob es sinnvoll ist, Werktätige mit Beeinträchtigung der Zwerchfellatmung aus der nachweisbaren Staubbelastung durch einen Arbeitsplatzwechsel zu entfernen.

Als letztes sei noch der Hinweis gestattet, daß es zweckmäßig erscheint, im Kurplan von Silikosegefährdeten und -kranken neben den anderen bewährten Kurmitteln das Augenmerk auf die Vermittlung einer *Atemtechnik*, die der *Verbesserung der Zwerchfellatmung* dient, zu richten, um eine stärkere Ausscheidung schädlicher Staubanteile zu erreichen.

Zusammenfassung

Ratten wurde nach intratrachealer Applikation von 60 mg Quarz, die in 2 Einzelgaben von je 30 mg aufgeteilt verabreicht wurden, der linke N. phrenicus entfernt.

Die Reifung der quarzbedingten Fibrose war in der linken Lunge unter dem Einfluß der Phrenicusexhairese gegenüber der rechten Lunge beschleunigt. In jeder Phase der experimentellen Silikose war außerdem mehr funktionstüchtiges Lungengewebe in der linken Lunge als in der rechten Lunge zugrunde gegangen. Am Ende der Entwicklung war das Schwielengewebe in der linken Lunge ausgedehnter als in der rechten Lunge.

Durch eine besondere Registriermethode konnte in Vorversuchen gezeigt werden, daß Atemfrequenz und Atemvolumen der Versuchstiere sich durch Zwerchfellähmung änderten. Lungen von Kontrolltieren, die in weiteren zusätzlichen Versuchen mit Koksstaub beatmet und danach operiert worden waren, zeigten deutliche Unterschiede in der Staubretention zwischen rechter und linker Lunge. Bei einer Vergleichsgruppe von Tieren ohne Zwerchfellähmung fand sich keine Seitenbevorzugung in der Staubretention.

Nach viermonatiger Versuchsdauer war Atrophie der linken Zwerchfellmuskulatur von Monat zu Monat ausgeprägter. Ab 7. Monat nach der Phrenicusexhairese fand sich an Stelle der Muskulatur eine bindegewebige Membran.

Für die menschliche Silikosegefährdung wird der Schluß gezogen, Zwerchfellbehinderte nicht zur Einstellung zu bringen und durch Atemtechnik mit Verbesserung der Zwerchfellatmung eine bessere Reinigung der Lungen von Staub zu erreichen.

Literatur

Aiello, G.: Frenicotomia e pneumoconiosi sperimentale (nota preventiva). Med. d. Lavoro **18**, 59 (1927).

Brandt, A.: Die akute Silikose beim Gußputzen. In: Die Staublungenerkrankungen. Hrsg. Ernst Holstein. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1958.

Brauer, L.: Die wissenschaftlichen Grundlagen der Lungenkollapstherapie. Dtsch. med. Wschr. **59**, 835 (1933).

Brunner, A.: Chirurgie der Lungen und des Brustfells. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1938.

—, u. F. Sauerbruch: Die künstliche Zwerchfellähmung. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, S. 448. Berlin: Springer 1926.

Deist, H.: Die Tuberkulose. Von Hellmuth Deist u. Hermann Krauss. Stuttgart: Ferdinand Enke 1951.

Dünner, L., u. M. Mecklenburg: Der Einfluß der Phrenicusexhairese auf die Atmung. Dtsch. med. Wschr. **52**, 1819 (1926).

— — Klinische und experimentelle Beobachtungen zur Phrenicusexhairese. Beitr. Klin. Tuberk. **65**, 268 (1926).

Felix, Willy: Anatomische, experimentelle und klinische Untersuchungen über den Phrenicus und über die Zwerchfellinnervation. Dtsch. Z. Chir. **171**, 283 (1922).

— Untersuchungen über den Spannungszustand und den Bewegungen des gelähmten Zwerchfells. Z. ges. exp. Med. **22**, 458 (1923).

— Über die Chirurgie des Zwerchfells. Dtsch. med. J. **5**, 305 (1954).

Hayek, H. V.: Die Einordnung von Blutgefäßen in die funktionelle Struktur. Verh. anat. Ges. (Jena) **41**, 196 (1932).
— Arterien als Stütz- und Halteorgane. Z. angew. Anat. **104**, 359 (1935).
— Die periarteriellen Lymphräume. Anat. Anz. **89**, 209 (1940).
— Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
Irmscher, C.: Röntgenveränderungen bei den akuten Silikosen von Ausputzern. In: Die Staublungenerkrankungen, Hrsg. E. Holstein. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1958.
Kalbfleisch, H.: Über die funktionellen Lungensegmente und andere Zeichen nervaler Einwirkungen bei der chronischen Lungentuberkulose und anderer Lungenkrankheiten, erschlossen auf pathologisch-anatomischen Befunden. Beitr. Klin. Tuberk. **102**, 258 (1949).
Ken Kuré, H. N.: Zwerchfelltonus und Nervi splanchnici. Z. exp. Path. Ther. **16**, 395 (1914).
—, u. M. Shimbo: Tropischer Einfluß des Sympathicus auf das Zwerchfell. Z. ges. exp. Med. **26**, 190 (1922).
Lange, K.: Über pathologische und therapeutische Zwerchfellähmung. Dtsch. Z. Chir. **69**, 70 (1922).
Petzold, G.: Über das arterielle Sauerstoffdefizit, seine Entstehung, seine Auswirkungen und Möglichkeiten seiner Auffüllung. Beitr. Klin. Tuberk. **92**, 182 (1939).
Ramström, P.: Nerven des Diaphragmas. Anat. H. **30**, 669 (1933).
Rossier, Ph., A. Bühlmann u. K. Wiesinger: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
Sauerbruch, F.: Die Beeinflussung von Lungenerkrankungen durch künstliche Lähmung des Zwerchfells. Münch. med. Wschr. **60**, 606 (1913).
— Chirurgie der Brustorgane. Berlin: Springer 1920.
Schulz, G.: Diss. 1960, Berlin, Humboldt-Universität.
Siegmund, H.: Das Schicksal der Lunge und Atmungswege nach Aufnahme verschiedener Staubarten. In: Die Staublungenerkrankungen, Hrsg. K. W. Jötten u. H. Gärtner. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1950.
Strauss, L. H.: Der Wirkungskomplex der Phrenicusexhairese. Beitr. Klin. Tuberk. **88**, 374 (1936).
Stuertz, F.: Experimenteller Beitrag zur Zwerchfellbewegung nach einseitiger Phrenicusdurchschneidung. Dtsch. med. Wschr. **38**, 897 (1912).
Sturm, A.: Die klinische Pathologie der Lunge in Beziehung zum vegetativen Nervensystem. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1948.
Stutz, E.: Bronchiographische Beiträge zur normalen und pathologischen Physiologie der Lunge. Fortschr. Röntgenstr. **72**, 309 (1949/1950).
Trautmann, H.: Über den Einfluß der Zwerchfellähmung auf die Silikoseentwicklung. Tuberk.-Arzt **8**, 106 (1954).
Timofejew, N.: Über die Nervenendigungen im Bauchfell und im Diaphragma der Säugetiere. Arch. mikr. Anat. **59**, H. 4 (1902).
Uehlinger, E.: Die akute Silikose von Castels. Schweiz. med. Wschr. **79**, 720 (1949).

Dr. G. Irmscher und Dr. G. Schulz,
Berlin-Lichtenberg, Nöldnerstr. 40—42

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 442—457 (1961)

Aus der Klinik und Poliklinik für Berufskrankheiten (Direktor: Prof. Dr. Thiele) der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung in Berlin-Lichtenberg (Rektor: Prof. Dr. Redetzky, Prorektor: Prof. Dr. Holstein)

Serumfermentbestimmungen bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung*

Von

D. Töppich-Straub und H. Minden, Berlin

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Januar 1961)

Die Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff gehört sowohl hinsichtlich ihrer Entstehung als auch ihrer Symptomatik zu den geläufigen Krankheitsbildern in der Arbeitsmedizin. In den von uns durchgeführten Tierversuchen kam es uns darauf an, festzustellen, inwieweit die Bestimmung einiger Fermente im Serum für die Erkennung, Verlaufsbeurteilung und Prognose der Vergiftung von Bedeutung werden kann.

Tetrachlorkohlenstoff ist ein weitverbreitetes Lösemittel für Fette, Öle, Harze und Gummi; er wird als Extraktionsmittel benutzt, ist in Fleckwassern enthalten, bildet die Füllung mancher Handfeuerlöschgeräte und dient zur chemischen Reinigung und zur Entfettung von Metalloberflächen; seine Anwendung in der Therapie ist weitgehend verlassen.

Eine sehr unterschiedliche *Empfindlichkeit* einzelner Personen Tetrachlorkohlenstoff gegenüber wurde bereits vielfach beobachtet (hier scheinen Leber- und Nierenschäden und Alkoholabusus prädisponierend zu wirken), aber auch innerhalb der einzelnen Tierarten ist die Empfindlichkeit Tetrachlorkohlenstoff gegenüber sehr unterschiedlich.

Das *klinische Bild* der Vergiftung kann als bekannt vorausgesetzt werden; es ist hier vor allem auf die Latenzperiode hinzuweisen, die den unspezifischen Initialsymptomen folgt und die 2—3 Tage dauern kann, bevor es zur Entwicklung des hepatorenalen Syndroms kommt. In diesem Stadium der Vergiftung kommt es zu einer meist erheblichen Leber- und Nierenschwellung; der Blutdruck steigt an; es setzt eine Oligurie bis Anurie ein; die Konzentrationen von Harnstoff und Kreatinin im Blut gehen steil in die Höhe, während die Alkalireserve beträchtlich absinkt. Wird dieses Stadium überstanden, folgt eine verstärkte Diurese mit Ausscheidung eines wenig konzentrierten Harns, die mehrere Liter am Tag erreichen kann.

Neben diesem sehr charakteristischen Bild, das meist eindeutig im Vordergrund steht, dürfen aber auch neurologische Symptome nicht

* Herrn Professor Dr. Holstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

übersehen werden, wobei in jedem Fall zwischen primären Schädigungen des Nervensystems durch Tetrachlorkohlenstoff und urämischen Symptomen zu unterscheiden ist. Dank seiner Affinität zu Lipoidsubstanzen hat der Tetrachlorkohlenstoff offensichtlich eine gewisse Tendenz, in Nervenzellen einzudringen, so daß polyneuritische Erscheinungen aber auch direkte cerebrale Schäden auftreten können, die sich in Erregungs-, Verwirrungszuständen und Delirien äußern können. In diesem Zusammenhang ist auch die narkotisierende Eigenschaft des Tetrachlorkohlenstoffes zu erwähnen. Hier kommt seine Verwandtschaft zum Chloroform deutlich zum Ausdruck, wenngleich die Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Narkosemittel nicht in Betracht kommt, da die narkotisierende und die toxische Dosis zu eng beisammenliegen.

Pathologisch-anatomisch stehen bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung die Veränderungen an Leber und Niere im Vordergrund: man findet eine hydropische Quellung und großtropfige Verfettung der Leberzellen bei zentralen Läppchennekrosen mit periportalen Rundzellinfiltrationen; Hämosiderin läßt sich in der durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Leber vermehrt nachweisen. Im übrigen sind kleine Blutungsherde, die vor allem subkapsulär liegen, und ein Ikterus der Leber regelmäßige Befunde.

Wie Büchner in elektronenmikroskopischen Untersuchungen nachweisen konnte, wird durch Tetrachlorkohlenstoff die Membran der Mitochondrien geschädigt und somit die Annahme bestätigt, die auf Grund biochemischer Untersuchungen von verschiedenen Autoren (Christie u. Judah, Frunder et al.) geäußert wurde. Daß sich die Schädigung keineswegs auf Leber und Nieren beschränkt, wird aus diesen Untersuchungen, die von Büchner am Herzmuskel geführt wurden, deutlich. Die Ursache dieser Schädigung sieht er in einer toxisch bedingten Hemmung der Zellatmung.

An der Niere herrscht das Bild der Nephrose des unteren Nephrons (lower nephron nephrosis) vor; man findet kristalline Eiweißausfällungen, Hämoglobin- und Erythrocytencylinder und Epitheldefekte in den betroffenen Tubulusabschnitten. An der Nebennierenrinde fällt ein weitgehender Fett- und Lipoidschwund, manchmal das Auftreten kleiner nekrotischer Herde auf.

Der *Abbau* des Tetrachlorkohlenstoffes im Körper ist noch nicht sicher aufgeklärt. Die Hauptmenge des aufgenommenen Giftes wird zweifellos in unveränderter Form durch die Lungen abgeatmet, kann hierbei wohl auch lokale Reizerscheinungen an den Lungen (kleine Blutungen, Lungenödem) herbeiführen, worauf besonders von seiten französischer Untersucher hingewiesen wird (Dérobert).

Der direkte *Nachweis* von Tetrachlorkohlenstoff ist in Körperflüssigkeiten kaum mit Aussicht auf Erfolg zu führen. Dagegen kann aus

tetrachlorkohlenstoffhaltigen Organen der Giftstoff, der einen Siedepunkt von 76,7° besitzt, leicht abdestilliert werden. Zur weiteren Identifizierung gibt man zu 2 cm³ alkoholischer Lösung von Brenzcatechin 1:100 und 0,5 cm³ Natronlauge einen Tropfen des Destillats und versetzt mit einer Messerspitze Kupferpulver. Nach Aufkochen und Dekantieren ergibt ein Zusatz von Salzsäure zur farblosen Lösung eine violettrote Farbe, die bei Alkalisierung in Blau umschlägt.

Die *biochemischen Vorgänge in der Leber* während und nach Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff sind Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen.

So kommt es nach Stowell und Lee 5—12 Std nach einer akuten Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation bei der Maus zu einer Verarmung der Läppchenzentren an Ribonucleinsäure und alkalischer Phosphatase. In den folgenden Stunden beobachteten sie ein deutliches Absinken der Aktivität der Esterasen und der Bernsteinsäuredehydrogenase und eine Verminderung der Desoxyribonucleinsäure in den nekrotischen Zellen, die etwa 40% des gesamten Lebergewebes ausmachten. Auch die Cytochromoxydaseaktivität in den Läppchenzentren zeigte einen deutlichen Rückgang; parallel mit diesen Veränderungen wurde Fetteinlagerung in die Leberzellen beobachtet. Zeichen der Regeneration des Gewebes ließen sich vom dritten Tage an erkennen; es kam zu einer Normalisierung der Enzymaktivitäten und zu einer Steigerung der Mitosen. Den Nucleinsäuren wird von Stowell eine entscheidende Bedeutung bei der Regeneration des Lebergewebes beigemessen.

Heim, Leuschner und Ott, die ihre Versuche an Meerschweinchen durchführten, fanden im Gegensatz zu Christie und Judah eine nur geringfügige Hemmung der Atmung bei Messung mit der Warburg-Apparatur. Sie beobachteten dagegen ein starkes Absinken des Coenzym A-Gehalts der Leber (auf etwa ein Drittel des Ausgangswertes) und folgerten daraus, daß Atmung und Coenzym A wahrscheinlich nicht funktionell gekoppelt sind. Die Bedeutung des Coenzym A für den Fettabbau könnte die Neigung zur Leberverfettung bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung erklären.

Weitere Untersuchungen ergaben eine eindeutige Verminderung der Aminoxydase und Novocainesterase in der Leber vergifteter Tiere. Da diese Fermente (ebenso wie Co-A) Sulfhydrylgruppen benötigen, um zur Wirksamkeit zu gelangen, ist eine Blockierung von SH-Gruppen durch Tetrachlorkohlenstoff denkbar. Frunder, Fischer und Börnig verfolgten das Absinken des Glykogens und der Gewebsglucose in der Mäuseleber, das 30 min nach Tetrachlorkohlenstoffgabe bereits deutlich, nach 2 Std fast vollständig wurde. In der Anfangsphase kam es zu einem geringfügigen Anstieg von Fructose-1,6-diphosphat (FDP), Triosephosphaten und Brenztraubensäure, während Milchsäure, anorganisches Phosphat, säurelösliches Phosphat und Adenosin-diphosphat (ADP) beträchtlich zunahmen. Diese Befunde deuten darauf hin, daß es sich bei der Schädigung durch Tetrachlorkohlenstoff doch nicht nur um eine Hemmung der Zellatmung mit den sich daraus ergebenden Folgen handelt. Man würde in einem solchen Fall zwar gleichfalls einen Glykogenschwund, jedoch einen gesteigerten Gehalt an freier Glucose erwarten, und die Vermehrung von FDP würde ausbleiben. Auch der Milchsäureanstieg hielte sich dann in sehr mäßigen Grenzen.

Die Konzentration von Diphosphopyridinnucleotid (DNP) änderte sich in den Versuchen von Frunder u. Mitarb. während der ersten 2 Std nicht, während die Konzentration von reduziertem DPN (DPNH) signifikant anstieg. Die Deutung dieser Befunde führte sie zu der Annahme, daß die Mitochondrienfunktion wahr-

scheinlich als erste Gewebsreaktion beeinträchtigt wird, daß es daher zu einer Abwanderung von ADP aus den Mitochondrien ins Plasma kommt und hierdurch der Umsatz in der Glykolysefermentkette beschleunigt wird. Der gleichzeitige Anstieg von ADP, anorganischem Phosphat, DPNH und Milchsäure spricht dafür, daß Phosphorylierung und Atmung mit Hilfe der Mitochondrien für den Energiebedarf der Zelle und die Beseitigung der Milchsäure nicht mehr ausreichen.

In den folgenden Stunden der Vergiftung kommt es zu einerAbnahme sowohl von DPN als auch von DPNH und Adenosin-triphosphat (ATP), während Adenosinmonophosphat (AMP) und ADP konstant bleiben und die anorganischen Phosphate (auf Kosten des Lipoidphosphors) und Milchsäure weiter ansteigen. SIBLEY u. Mitarb. verfolgten das Verhalten der Serumaldolase nach inhalatorischer Tetrachlorkohlenstoffvergiftung an Ratten und fanden dabei ein Maximum des Fermentspiegels nach 24 Std.

Nach SELLERS, YOU und LUCAS kann man mit Cholin, Cystin oder Methionin die fettige Degeneration des Lebergewebes durch Tetrachlorkohlenstoff nicht verhindern, während dies z. B. für Selen mit Methionin und auch mit Cholin möglich ist. Sie vermuten, daß die Anwesenheit von α-Tokopherol für den Wirkungseintritt erforderlich, bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung jedoch ausgeschaltet sei.

Die biochemischen Veränderungen an der Leber scheinen also primär durch eine Schädigung der Mitochondrien ausgelöst zu werden, die zu einer vorübergehenden Aktivitätssteigerung der Glykolyse und wahrscheinlich auch der Mitochondrien-ATP-asen führt, der eine Verminderung der energiereichen Phosphate folgt. Es kommt zu einer Störung in der Neubildung von Co-A und DPN und damit zu einer Beeinträchtigung der DPN-abhängigen Fermentreaktionen, zu denen beispielsweise die Bildung von Brenztraubensäure aus Milchsäure unter dem Einfluß der Lactatdehydrogenase gehört.

BAISCH und SCHREIER führten gleichfalls Untersuchungen über den Glykogenumsatz bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung durch und kamen zur Feststellung einer gesteigerten Glykolyse und auch einer kompensatorisch beschleunigten Glykogensynthese in der Leber der Versuchstiere (Ratten). Sie fanden zugleich die spezifische Aktivität der Proteine aus Leber und Serum bei Tetrachlorkohlenstoffschädigung erhöht und vermuten, daß die geschädigten Leberzellen einen Teil ihres Proteins an das Blutplasma abgeben und hierdurch die Proteinsynthese steigern.

Das Verhalten der freien Plasma-Aminosäuren bei experimenteller Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff wurde von KNAUFF untersucht. Er fand einen steilen Anstieg aller im Serum vorkommenden Aminosäuren mit Ausnahme von Glutaminsäure und Arginin. Der Gesamtaminostickstoff stieg auf 200%. Für die einzelnen Phasen der Vergiftung sollen die Veränderungen unterscheidbar und charakteristisch sein. 48 Std nach der akuten Vergiftung war jedoch der Gesamtaminostickstoff nicht mehr signifikant erhöht.

Die Untersuchung einiger im Serum leicht nachweisbarer Fermente [z. B. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), Aldolase, Cholinesterase] ist bereits bei vielen Krankheitsbildern durchgeführt worden und hat vor allem bei Erkrankungen der Leber Bedeutung gewonnen. Es war daher naheliegend, etwaige Aktivitätsänderungen dieser Fermente bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung zu verfolgen. Daß es tatsächlich zu

Abweichungen kommen muß, ist nach dem Obengesagten ohne weiteres verständlich, da die tiefgreifende Störung der biochemischen Funktionen durch morphologische Schäden ergänzt wird, die besonders die Zentren der Fermentsynthese betreffen. Der gewöhnlich bei Lebererkrankungen festzustellende Anstieg der Transaminasen und Aldolase wird meist dadurch zu erklären versucht, daß man eine verstärkte Freisetzung von Fermenten aus nekrotischen Zellen vermutet; andererseits ist auch der Gedanke an eine vorübergehende oder auch anhaltende kompensatorische Aktivitätssteigerung in den nicht geschädigten Zellen durchaus möglich. Die Beobachtung eines Falles einer chronisch verlaufenden Listeriose mit Leberbeteiligung, bei der auf das etwa 10fache der Norm gesteigerte Fermentwerte seit ungefähr $1^1/_2$ Jahren ständig beobachtet werden, legt diese Vermutung nahe.

Eigene Versuche

10 Kaninchen wurden mit Tetrachlorkohlenstoff behandelt, und zwar erhielten 7 im Abstand von jeweils 2 Tagen 6mal 0,5 ml/kg/Tag Tetrachlorkohlenstoff 1:1 mit Olivenöl vermischt mit einer Magensonde zugeführt. Bei 3 weiteren Kaninchen erfolgte die erste Tetrachlorkohlenstoffgabe in der gleichen Dosierung subcutan; jedoch wurde diese Anwendungsart wegen der heftigen Reaktion der Tiere zugunsten peroraler Applikation aufgegeben. Zwei Kaninchen dienten als Kontrolltiere und erhielten lediglich Olivenöl in der gleichen Menge wie die Versuchstiere mit der Magensonde zugeführt. Blutentnahmen erfolgten vor Beginn der Versuche und am 3., 8., 13., 23., 33., 50. und 160. Tag.

Folgende Bestimmungen wurden vorgenommen: 1. Aldolase. Die Spaltung von Fructose-1,6-diphosphat in die Triosephosphate d-3-(+)-Glycerinaldehydphosphat und Dioxyacetonphosphat erfolgte nach der von Bruns angegebenen Methode durch den photometrischen Nachweis der mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin entstehenden Phenylhydrazone (Filter s 53). Eine Aldolase-Einheit in 1 ml Serum spaltet bei 37° C in 1 Std 1 cm³ FDP (2,77 γP). Die Normalwerte für Aldolase liegen beim Menschen zwischen 3 und 8 Einheiten, beim Kaninchen bedeutend höher (vgl. Tabelle 1).

2. SGOT. Die von uns angewendete colorimetrische Methode wurde von Haschen angegeben; sie beruht darauf, daß die Reaktion Asparaginsäure + α-Ketoglutarsäure ⇌ Glutaminsäure + Oxalessigsäure (Coenzym: Pyridoxalphosphat), die unter dem Einfluß der GOT stattfindet, dadurch quantitativ erfaßt wird, daß die entstehende Oxalessigsäure mit Anilincitrat in Brenztraubensäure und Kohlendioxyd umgewandelt und die Brenztraubensäure colorimetrisch mit Dinitrophenylhydrazin bestimmt wird.

3. SGPT. Die Reaktion Alanin + α-Ketoglutarsäure ⇌ Glutaminsäure + Brenztraubensäure erfolgt unter Einwirkung von GPT. Da Brenztraubensäure hier bereits als Reaktionsprodukt auftritt, kann die Bestimmung in der entsprechenden Weise wie für die GOT nach der Methode von Haschen colorimetrisch durchgeführt werden.

4. Cholinesterase (modifizierte Methode nach Hestrin, beschrieben von Vincent und Segonzac). Die Methode beruht darauf, daß Hydroxylamin sich im alkalischen Milieu mit Estern verbindet, die unmittelbar verseift werden; es bildet sich Hydroxamsäure, die mit Eisen-3-chlorid in saurem Milieu einen roten Farbkomplex ergibt. Das Maximum dieser Farbreaktion tritt bei einem p_H von 1,0—1,4 auf. Für die Cholinesterase-Bestimmung wird der Anteil einer bekannten Ausgangsmenge Acetylcholin, der durch das Ferment innerhalb von 30 min nicht gespalten wurde, bestimmt und in Prozent der Ausgangsmenge angegeben. Die Hydrolyse

erfolgt unter den Versuchsbedingungen bei 37° C in 30 min beim Menschen zu 45—65%.

5. Elektrophorese. Parallel zu den Fermentbestimmungen wurde jeweils die Papierelektrophorese der Serumeiweißkörper nach dem allgemein üblichen Verfahren (Veronalpuffer p_H 8,6) ausgeführt, um einen weiteren Einblick in die Auswirkungen des Vergiftungsbildes zu erhalten.

6. Thymolprobe. Unter den Serumlabilitätsreaktionen wurde die Thymolprobe gewählt, da sie zuverlässige Ergebnisse liefert; der Zeit- und Materialaufwand hierfür ist gering.

7. Gesamteiweiß-Bestimmung. Die Gesamteiweiß-Bestimmung wurde mit dem Zeiss-Refraktometer durchgeführt.

8. Das Verhalten des Blutbildes wurde parallel zu den übrigen Bestimmungen verfolgt.

9. Laufende Gewichtskontrollen.

10. Papierchromatographische Untersuchungen des Urins auf Aminosäuren im zweidimensionalen Verfahren. Lösungsmittel a) Propanol/Wasser, b) Phenol/Cupron/Wasser. Zur Anfärbung wurde Ninhydrin in Acetonlösung verwendet.

11. Histologische Untersuchungen: 3 Tiere wurden nach dem 160. Tag getötet, um etwaige im histologischen Präparat erkennbare Veränderungen der Leber- und Nierenstruktur nachzuweisen.

12. Bromthaleintest. Der Bromthaleintest wurde am Ende der Versuche einmalig durchgeführt, um etwa verbliebene Restschäden an der Leber zu erfassen. Hierzu wendeten wir die von Hofmann und Oettel beschriebene Modifikation des Bromsulphthalein-Tests als Mikromethode an. Dabei wird 0,1 ml/kg einer 5%igen Bromsulphthaleinlösung intravenös verabreicht. Blutentnahme von je 0,2 ml mit der Blutzuckerpipette vor und 1 und 15 min nach der Injektion. Die Bestimmung des in alkalischer Lösung rotvioletten Farbstoffes erfolgt mit dem Pulfrich-Photometer (Filter s 57).

Die folgenden Tabellen und Angaben beziehen sich auf die Befunde an den 7 Kaninchen, die von Anfang an Tetrachlorkohlenstoff durch die Magensonde erhielten, da die Auswirkungen der Subcutangabe sich anfangs als so abweichend erwiesen, daß sie gesondert behandelt werden müssen. Die Angaben beziehen sich auf den jeweiligen zeitlichen Abstand zur ersten CCl_4-Applikation.

Tabelle 1. *Aldolase (Einheiten)*

Kaninchen Nr.	Ausgangswert	3 Tage	8 Tage	13 Tage	23 Tage	33 Tage	50 Tage	160 Tage
57	55,1	81,4	67,0	42,5	42,5	34,8	28,3	48,1
58	32,6	88,8	44,0	30,0	48,0	31,8	34,0	41,1
59	31,8	81,4	61,0	23,7	19,8	23,7	19,8	15,9
70	28,5	77,7	52,0	50,6	20,7	25,0	33,3	39,8
71	37,0	77,7	74,0	42,2	33,0	32,3	26,3	31,8
72	34,0	77,7	67,0	44,7	38,8	39,0	23,2	35,5
73	41,1	78,1	82,0	57,4	39,6	35,0	29,6	35,5
Mittelwert $= \bar{x}$	37,2	80,4	61,0	44,5	38,1	31,0	28,9	35,4
				Kontrolltiere				
64	21,5	15,9	12,6	27,4	20,0	20,4	17,4	27,0
74	30,0	17,0	24,8	37,7	28,1	26,3	31,5	27,8

Mittelwert der Kontrollen: 64 $\bar{x} = 20{,}3$ $s = 5{,}12$
74 $\bar{x} = 27{,}9$ $s = 5{,}26$

Der Ausgangswert, der zugleich als normaler Durchschnittswert für die Aldolase bei Kaninchen anzusehen ist, liegt bei 37,2 Einheiten, also erheblich über dem, der beim Menschen beobachtet wird. Es erfolgt ein gesicherter Anstieg, der durchschnittlich etwa das Doppelte des Ausgangswertes beträgt. Trotz weiterer Tetrachlorkohlenstoffgaben sinken die Fermentspiegel nach dem 3. Tage jedoch wieder ab, um am 23. Tag etwa den Ausgangswert zu erreichen und ihn nach 33 und 50 Tagen sogar zu unterschreiten. Diese Beobachtung läßt sich bei 1% Irrtumswahrscheinlichkeit sichern (Abb. 1). Die intraindividuelle Streuung wurde jeweils nur für die Kontrolltiere nachgeprüft, um die Versuchstiere nicht durch zu zahlreiche Blutentnahmen zu belasten.

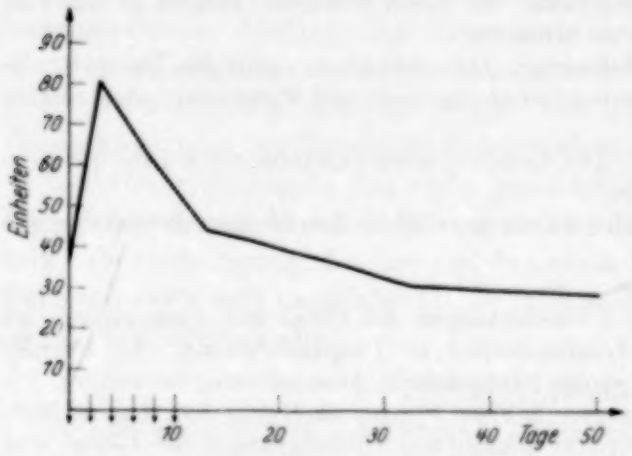

Abb. 1. Verhalten der Aldolase im Serum bei CCl_4-Vergiftung bei Kaninchen (Angaben in Einheiten — s. Text —; ↓ = perorale CCl_4-Gabe) (Mittelwerte)

Tabelle 2. *SGOT (Einheiten)*

Kaninchen Nr.	Ausgangswert	3 Tage	8 Tage	13 Tage	23 Tage	33 Tage	50 Tage	160 Tage
57	47,4	300,0	67,2	17,8	13,8	35,6	31,6	25,7
58	7,9	265,0	19,8	17,8	33,6	31,6	19,8	59,3
59	7,9	328,0	27,7	23,7	19,8	23,7	19,8	79,0
70	25,7	75,1	63,2	25,7	11,9	4,0	23,7	17,8
71	17,8	114,6	169,9	19,8	23,6	25,7	19,8	7,9
72	19,8	69,1	84,9	23,7	31,6	31,6	9,9	13,8
73	4,0	116,5	148,2	29,5	7,9	11,9	9,9	19,8
Mittelwert $= \bar{x}$	18,6	181,2	83,3	22,6	20,3	23,4	19,2	31,9
				Kontrolltiere				
64	23,6	9,9	7,9	7,9	19,8	17,8	4,0	27,7
74	27,7	4,0	11,9	31,6	9,9	15,8	21,7	7,9

Mittelwerte der Kontrollen: 64 $\bar{x} = 14{,}9$ $s = 8{,}57$
74 $\bar{x} = 16{,}3$ $s = 9{,}82$

Der durchschnittliche Wert für SGOT vor Beginn des Versuches liegt bei 18,6 Einheiten, wobei eine relativ hohe Streubreite zu berücksichtigen ist. Der Anstieg in den ersten Tagen des Versuches ist jedoch so erheblich, daß die Streubreite der Normalwerte die Signifikanz des Anstiegs nicht

beeinträchtigt. Auch hier kommt es im weiteren Verlauf der Vergiftung noch während der Tetrachlorkohlenstoffgaben zu einem Rückgang des Fermentspiegels, der bereits am 13. Tag wieder annähernd die Höhe des Ausgangswertes erreicht (vgl. Abb. 3).

Das Mittel der Ausgangswerte für SGPT vor Versuchsbeginn liegt mit 48,3 Einheiten höher als entsprechende Beobachtungen beim Menschen. Der Anstieg unter Tetrachlorkohlenstoffeinwirkung ist hier besonders stark ausgeprägt. Der Gipfelwert wird gleichfalls am 3. Tage gefunden, am 8. ist bereits ein merklicher Rückgang festzustellen, und

Tabelle 3. *SGPT (Einheiten)*

Kaninchen Nr.	Ausgangswert	3 Tage	8 Tage	13 Tage	23 Tage	33 Tage	50 Tage	160 Tage
57	55,3	517,0	150,1	33,6	19,8	25,7	25,7	47,4
58	43,5	612,0	98,9	39,5	17,8	21,7	29,5	75,1
59	39,5	572,0	94,8	65,2	4,0	31,6	21,7	88,9
70	59,3	286,1	90,9	75,1	4,0	4,0	7,9	39,5
71	53,3	363,0	399,0	67,2	11,9	31,6	43,5	43,5
72	39,5	340,0	114,6	35,6	17,8	23,7	13,8	23,7
73	47,4	237,0	233,1	47,4	23,6	19,8	13,8	17,8
Mittelwert $= \bar{x}$	48,3	418,1	168,8	51,9	14,1	22,6	22,3	48,0
				Kontrolltiere				
64	39,5	43,5	29,5	31,6	19,8	37,6	27,7	41,4
74	43,5	39,5	21,7	19,8	15,8	43,5	19,9	29,5

Mittelwert der Kontrollen: $64\ \bar{x} = 33{,}8 \quad s = 8{,}11$
$74\ \bar{x} = 29{,}1 \quad s = 11{,}50$

am 13. nähern sich die Werte auch hier wieder der Norm, die im weiteren Verlauf ebenso wie bei der Aldolase unterschritten wird. Für den 23., 33. und 50. Tag läßt sich diese Unterscheidung mit 1% Irrtümlichkeitswahrscheinlichkeit sichern. Die abschließende Beobachtung nach 160 Tagen zeigt einen erneuten Anstieg der Fermentwerte [GOT und GPT für die Kaninchen 58 und 59; bei einem von ihnen (59) betrug der Bromthaleintest 10%, beim anderen (58) 1,1% (Abb. 2 und 3).]

Die Bestimmung der *Cholinesterase* führte zu außerordentlich unterschiedlichen Werten; die Hydrolyse des Acetylcholins erfolgt in geringerem Maße, als das beim Menschen der Fall ist. Eine Signifikanz der Ergebnisse hat sich bei diesen Untersuchungen nicht ergeben, so daß auf die Mitteilung der Zahlen verzichtet werden kann.

Von den Normalwerten der *Serumeiweißkörper* ergeben sich im Verlauf der Intoxikation deutliche Abweichungen, wobei die Höchstwerte der Abnahme der Albumine und der entsprechenden Zunahme der Globuline

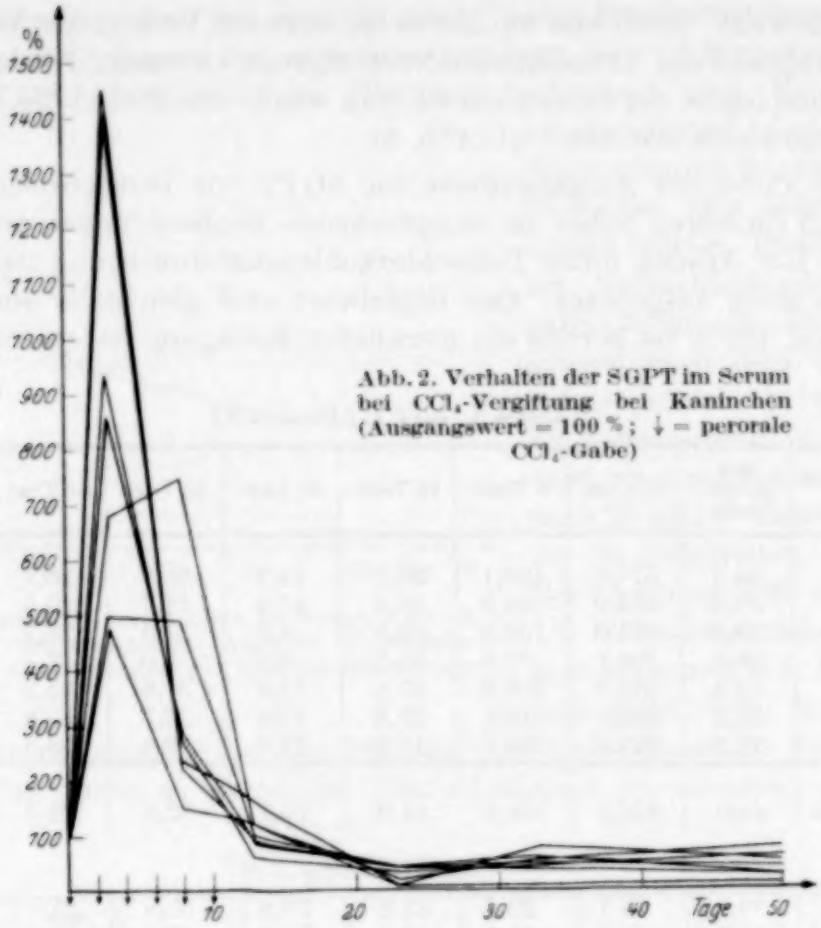

Abb. 2. Verhalten der SGPT im Serum bei CCl_4-Vergiftung bei Kaninchen (Ausgangswert = 100 %; ↓ = perorale CCl_4-Gabe)

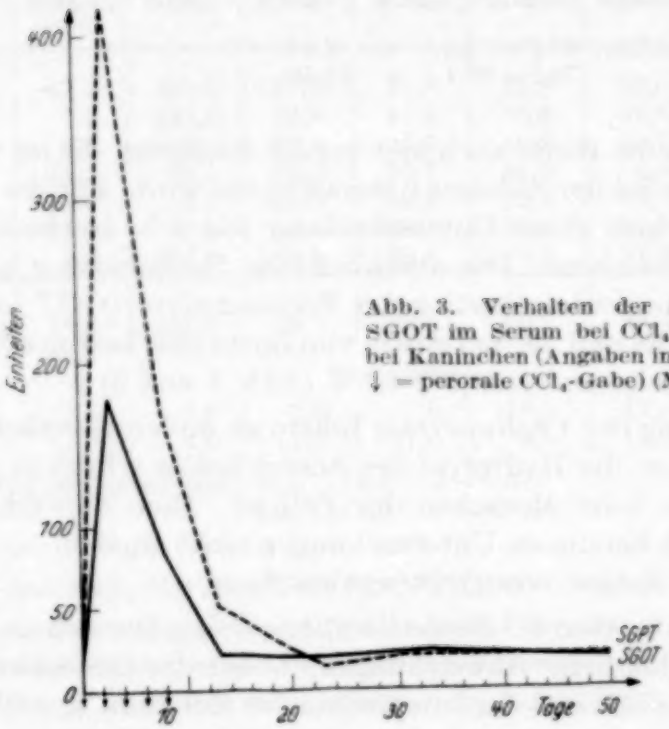

Abb. 3. Verhalten der SGPT und SGOT im Serum bei CCl_4-Vergiftung bei Kaninchen (Angaben in Einheiten; ↓ = perorale CCl_4-Gabe) (Mittelwerte)

am 13. Tag liegen (Abb. 4). Hinsichtlich der Signifikanz der quantitativen Änderungen der Serumeiweißreaktionen ergibt sich folgender Überblick:

Tabelle 4. *Signifikanz der pathologischen Abweichungen der Elektrophoresewerte von den Ausgangswerten*

	3 Tage	8 Tage	13 Tage	23 Tage	33 Tage	50 Tage	
Albumine	0	5%	1%	0	0	5%	Irrtums-
α-Globuline. . . .	0	0	5%	0	0	0	wahrscheinlich-
β-Globuline. . . .	0	5%	5%	0	0	0	keit
γ-Globuline. . . .	1%	0	1%	5%	5%	5%	

Die Sicherung der Abweichung ist für den 13. Tag und für die γ-Globuline am eindeutigsten. Die Befunde nach 160 Tagen lassen eine weitgehende Normalisierung des Serumeiweißbildes erkennen.

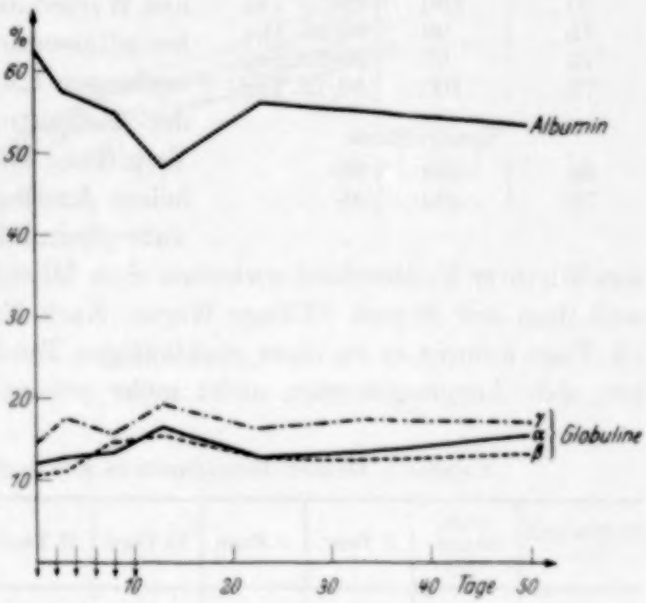

Abb. 4. Verhalten der Serumeiweißkörper bei CCl_4-Vergiftung bei Kaninchen (↓ = perorale CCl_4-Gabe) (Mittelwerte)

Tabelle 5. *Mittelwerte der Elektrophorese* (in %)

	Ausgangswert	3	8	13	23	33	50	160
		Tage						
Albumine . .	62,8	57,6	55,4	48,5	56,5	55,8	53,6	59,4
α-Globuline .	12,2	13,1	13,7	16,5	12,9	13,8	15,8	11,1
β-Globuline .	10,5	11,4	14,9	15,6	13,3	12,8	13,3	13,1
γ-Globuline .	14,5	17,9	16,9	19,4	17,3	17,6	17,3	16,4

Mittelwerte der Kontrollen:

		Albumine	Globuline		
			α	β	γ
64	$\bar{x}$	55,2	13,9	11,3	19,6
	s	3,36	1,90	2,56	3,08
74	$\bar{x}$	54,9	15,3	12,0	17,7
	s	3,94	2,79	1,71	1,63

Die *Thymolprobe* erfolgte gleichzeitig mit jeder Elektrophorese der Serumeiweißkörper. Die Ausgangswerte liegen fast durchgehend bei

100%; die pathologischen Abweichungen, die im Verlauf der Vergiftung beobachtet wurden, sind geringer, als sie bei Lebererkrankungen des Menschen zu sein pflegen. Der tiefste Wert aller Bestimmungen lag auch hier mit 2 Ausnahmen am 13. Tag, während sich für die Kontrolltiere keine wesentlichen Abweichungen von der Norm ergaben (Tabelle 6).

Tabelle 6. *Thymoltest*

Kaninchen Nr.	Höchstwert D-%	Tiefstwert D-%
57	100	79/13. Tag
58	100	69/ 8. Tag
59	100	82/13. Tag
70	100	27/13. Tag
71	99	82/13. Tag
72	97	89/23. Tag
73	100	56/13. Tag
Kontrolltiere		
64	100	96
74	100	95

Die *Gesamteiweiß*bestimmung (Tabelle 7) wurde refraktometrisch durchgeführt, so daß sich unter den gefundenen Werten auch sonstige die Brechung beeinflussende Bestandteile des Serums verbergen können. Es ergibt sich, daß der Refraktometerwert während der Vergiftung einen ständigen und erheblichen Anstieg zeigt. Bei 1% Irrtumswahrscheinlichkeit besteht hier ein signifikanter Unterschied zwischen dem Mittelwert der Ausgangswerte und dem der 8 und 13 Tage-Werte. Nach Erreichung des Gipfels am 13. Tage kommt es zu einer rückläufigen Tendenz. Die Endwerte sind von den Ausgangswerten nicht mehr wesentlich verschieden.

Tabelle 7. *Gesamt-Eiweißwerte in g-%* (refraktometrisch)

Kaninchen Nr.	Ausgangswert	3 Tage	8 Tage	13 Tage	23 Tage	33 Tage	50 Tage	160 Tage
57	5,40	6,10	6,50	6,70	5,72	5,89	5,23	6,05
58	4,90	6,70	6,86	6,21	5,72	5,40	5,23	5,57
59	5,72	6,86	7,97	7,80	6,37	6,21	6,37	5,89
70	5,72	5,57	6,21	5,72	5,23	5,23	5,57	5,57
71	5,40	6,53	6,70	6,70	6,05	6,05	5,23	5,72
72	5,23	6,37	5,89	6,37	5,23	5,72	5,72	5,57
73	5,72	5,72	6,37	7,80	6,21	6,05	5,89	6,05
Mittelwert $= \bar{x}$	5,44	6,26	6,65	6,88	5,79	5,79	5,65	5,77

Mittelwerte der Kontrollen: 64 $\bar{x} = 6{,}37$ $s = 0{,}28$
74 $\bar{x} = 5{,}59$ $s = 0{,}27$

Bei der Beobachtung des *Blutbildes* konnte man ein leichtes Absinken der Hämoglobinwerte beobachten; inwieweit hier allerdings die häufigen Blutentnahmen eine Rolle gespielt haben, muß dahingestellt bleiben. Der anfänglich beobachtete Färbe-Index von durchschnittlich 0,73 stieg langsam an, erreichte am 13. Tag 0,83, um dann wieder etwa in die Höhe des Ausgangswertes zurückzukehren. Dieses Ergebnis sei jedoch nur am Rande erwähnt.

Bei der Beobachtung des Gewichtsverlaufes zeigt sich ein fortlaufender Gewichtsverlust während der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung mit der Erreichung eines Minimums am 13. Tag (Abb. 5). Für diese Beobachtung gibt es keine Ausnahme. Der Gewichtsverlust ist im Durchschnitt nach etwa 30 Tagen wieder ausgeglichen. Die weitere Gewichtsentwicklung erfolgt in der für Kaninchen der betreffenden Gewichts- und Altersklasse zu erwartenden Weise.

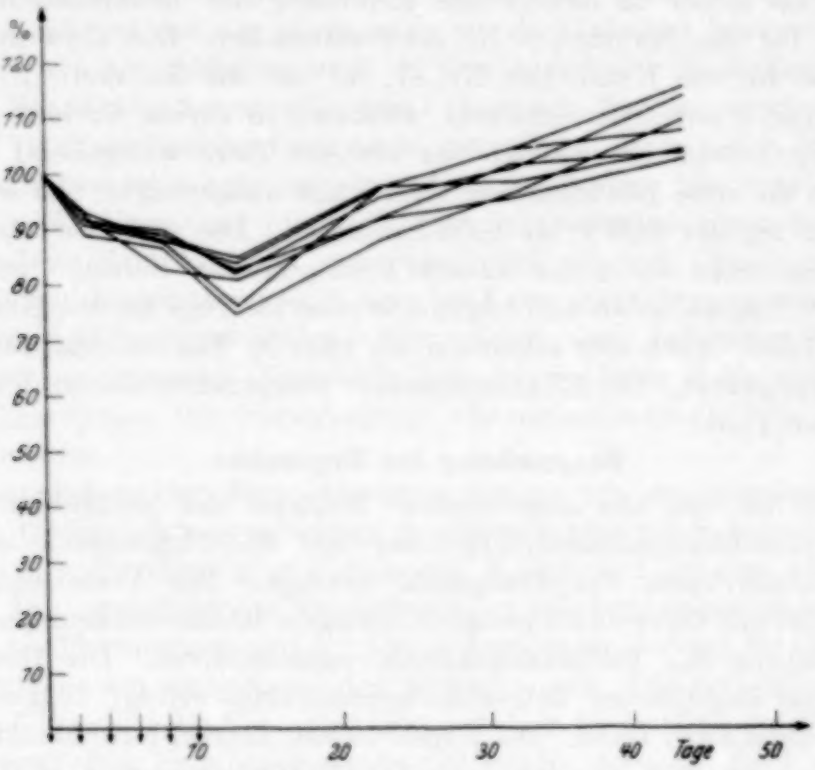

Abb. 5. Gewichte der Versuchstiere (Kaninchen) im Verlauf der CCl_4-Vergiftung. Ausgangswert = 100 %. ↓ = perorale CCl_4-Gabe

Die *Papierchromatographie der Aminosäure im Urin* ergab keine qualitativen Änderungen während der Vergiftung und auch keine grobquantitativen Unterschiede. Als wesentlichste Aminosäuren konnten regelmäßig nachgewiesen werden: Asparaginsäure, Glutaminsäure, Serin, Glykokoll, Alanin, Leucin, Valin, Phenylalanin, Methionin, Threonin.

Histologische Präparate von Leber und Nieren (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Sudan III) wurden nach dem 160. Tag von 3 Tieren angefertigt. Es fand sich bei ihnen keine Bindegewebsvermehrung in der Leber. Einzelne kleine periportale Rundzellinfiltrate wurden bei den Kontrolltieren entsprechend beobachtet, eine Fettanreicherung war ebensowenig nachzuweisen, wie Kernatypien oder Mitosen gefunden wurden. Die Nieren der Versuchstiere unterschieden sich histologisch gleichfalls nicht von denen der Kontrolltiere.

Durch die Anwendung des *Bromthaleintests* versuchten wir, einen weiteren Hinweis auf mögliche Reststörungen der Leberfunktion zu erhalten. Folgende Ergebnisse wurden hierbei 160 Tage nach dem Beginn der Vergiftung gewonnen:

Kaninchen-Nr. 57 1,5%, Nr. 58 1,1%, Nr. 59 10%, Nr. 70 Ø, Nr. 71 Ø, Nr. 72 Ø, Nr. 73 Ø, Nr. 67 1,0%, Nr. 68 1,0%, Nr. 69 Ø.

Kontrolltiere Nr. 64 0,6%, Nr. 74 —.

Eine als sicher zu bewertende Erhöhung des Bromthaleintests ist also nur für das Kaninchen Nr. 59 festzustellen. Die Untersuchungsergebnisse für die Kaninchen Nr. 67, 68, 69, die die erste *Tetrachlorkohlenstoffgabe* subcutan erhielten, stimmen in ihrem Verlauf mit den oben dargestellten Ergebnissen der übrigen Tiere weitgehend überein. Lediglich die erste Reaktion war wesentlich ausgeprägter; so sahen wir einen Anstieg der SGPT bis 1500 Einheiten. Die Aldolase überschritt am 3. Tage nicht die in der Tabelle 1 mitgeteilten Befunde, stieg aber bis zum 8. Tag weiter an und folgte erst vom 13. Tage an den Kurven der übrigen Tiere. Auch hier sahen wir bis zum 50. Tag ein Absinken unter den Ausgangswert. Die Elektrophoresen entsprachen denen der peroral vergifteten Tiere.

Besprechung der Ergebnisse

Durch die von uns angewendete Methode der protrahierten peroralen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung mit der Magensonde wird ein gut kontrollierbares Vergiftungsbild erzeugt. Die Vermischung des Lösemittels mit Olivenöl ist geeignet, stärkere Reizerscheinungen an den Schleimhäuten des Verdauungskanals auszuschalten. Die Resorption des peroral zugeführten Tetrachlorkohlenstoffes erfolgt langsamer als bei der subcutanen Gabe. Die angewendete Tetrachlorkohlenstoffdosis brachte bereits ausgesprochen toxische Wirkungen hervor, ohne jedoch auszureichen, um eine Leberdystrophie oder ein funktionelles Versagen der Nieren herbeizuführen. Wiederholte Urinkontrollen auf Eiweiß verliefen negativ.

Es war für uns von besonderem Interesse, festzustellen, in welchem Umfang *Änderungen im Serum nachweisbarer Fermentaktivitäten* eintreten, um zu beurteilen, ob solche Abweichungen für die zuverlässige und schnelle Diagnosenstellung verwertbar sind. Nach den eingangs zitierten biochemischen Beobachtungen verschiedener Untersucher war von vornherein anzunehmen, daß die pathologischen Veränderungen bereits frühzeitig aufträten. Das ist einmal auf die zunächst einsetzenden Mikroläsionen der Parenchymzellen, zum anderen möglicherweise auch auf direkt fermentbeeinflussende Wirkungen des Tetrachlorkohlenstoffes zurückzuführen, wobei auch hier wie bei vielen anderen Intoxikationen von einigen Autoren ein Angriff an Sulfhydrilgruppen für möglich gehalten wird. Die Beobachtungen der Transaminasen sind verhältnis-

mäßig aufschlußreich. Ihr Verlauf unterscheidet sich eindeutig von dem bei infektiösen Lebererkrankungen (Hepatitis). Während man in solchen Fällen doch eine oftmals langdauernde Erhöhung der Fermentwerte sieht, kommt es nach anfänglich steilem Anstieg unter der Einwirkung des Tetrachlorkohlenstoffes bereits nach wenigen Tagen ungeachtet der fortgesetzten Giftzufuhr zu einem starken Rückgang dieser Fermente im Serum, der darauf hinzuweisen scheint, daß die Synthese der Fermente durch die Zellschädigung letzten Endes doch gehemmt wird. Dies scheint uns vor allem auch aus der Tatsache hervorzugehen, daß die Werte für Aldolase und GPT während der Ausheilungsphase nach der Vergiftung übereinstimmend unter den Ausgangswerten liegen. Für GOT ist diese Beobachtung nicht zutreffend. Es hat sich durch die Vielzahl der bereits vorgenommenen Untersuchungen klar ergeben, daß gerade die Aldolase und die GPT für Leberschäden einen besonders hinweisenden Wert besitzen, während GOT stärkere Reaktionen bei anderen Krankheitsbildern zeigt, und bei Lebererkrankungen regelmäßig hinter der GPT zurückbleibt. Wenngleich eine Leberspezifität für keines der untersuchten Fermente besteht, so kann doch auf Grund unserer Ergebnisse ihr hinweisender Charakter sehr eindeutig unterstrichen werden.

Die parallel zu den Fermentbestimmungen von uns durchgeführten sonstigen Untersuchungen dienten der Beurteilung der Schwere und des Verlaufes der Vergiftung mit den der Klinik seit langem geläufigen Mitteln. Die quantitativen Veränderungen der Serumeiweißkörper, die Befunde des Thymoltests und die Abweichungen im Verlauf der Gewichtskurve entsprechen weitgehend den Erwartungen. Die einheitliche Wirkung des Giftes auf die Versuchstiere gestattet die statistische Sicherung aller wesentlichen Ergebnisse trotz der relativ geringen Zahl. *Für die klinische Beurteilung* des Krankheitsbildes der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung ergeben sich *folgende Rückschlüsse:*

Die Untersuchung des Serums auf *Aktivität der GPT, GOT und Aldolase* ist sinnvoll, wenn sie in den ersten Tagen der Vergiftung stattfindet. Die Höhe der Fermentwerte steht mit Wahrscheinlichkeit in einem entsprechenden Verhältnis zum Ausmaß der Leberzellnekrosen. Die im weiteren Verlauf zu beobachtende schnelle Abnahme der Fermente ist nicht durch die lebhafte Regeneration, sondern durch eine Erschöpfung der Fermentsynthese zu erklären. Prognostisch kann dieser Abfall im Gegensatz zu den Beobachtungen bei entzündlichen Lebererkrankungen daher nicht als sicheres Zeichen der Normalisierung betrachtet werden.

Wenn auch immer wieder in der Literatur auf die Möglichkeit der Entstehung von Dauerschäden, insbesondere von Lebercirrhosen nach Tetrachlorkohlenstoff hingewiesen wird, so muß man andererseits — wie

auch unsere Versuche zeigen — bei Überstehen einer akuten oder subakuten Tetrachlorkohlenstoffvergiftung die Prognose hinsichtlich der restitutio ad integrum günstig stellen. Die Regenerationstendenz der Leber ist — wie auch aus den eingangs zitierten Arbeiten hervorgeht — sehr lebhaft; schon wenige Tage nach der Vergiftung sind Zeichen der Regeneration und Normalisierung der Gewebsfermente erkennbar. Unsere histologischen Präparate, die fast ein halbes Jahr nach der Vergiftung gewonnen wurden, geben mit den klassischen histologischen Methoden keinen Hinweis auf eine verbliebene Dauerschädigung. Aus dem Verhalten des Bromthaleintests und der Fermente ergibt sich der Verdacht auf eine funktionelle Restschädigung in 2 Fällen.

Zusammenfassung

Durch Untersuchung der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, der Aldolase und der Cholinesterase wurde festgestellt, inwieweit die Bestimmung dieser Fermente für die Diagnose und Beurteilung der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung Bedeutung gewinnen kann, und inwieweit sie einen Einblick in die biochemischen Störungen, vor allem in der Leber gestattet. Die toxische Leberschädigung führt zu steilem Anstieg der genannten Fermente mit Ausnahme der Cholinesterase, die sich uneinheitlich verhält; das Maximum dieses Anstiegs liegt bereits in den ersten Tagen der Vergiftung und erklärt sich durch eine verstärkte Fermentfreisetzung aus nekrotischen Zellen. Zugleich spricht aber der schnelle Abfall und das Unterschreiten der Ausgangswerte im weiteren Verlauf für eine Störung der Synthese, vor allem der SGPT und der Aldolase. In den meisten Fällen kam es während der Beobachtungsdauer von etwa einem halben Jahr zu einer völligen Normalisierung aller Befunde (Überwachung des Verlaufes erfolgte neben den Fermentbestimmungen durch Elektrophoresen, Thymoltest, Gesamteiweißbestimmung, Bromthaleintest, histologische Untersuchungen, Gewichtskontrollen, Blutbildüberwachung). Zugleich ergaben sich hierbei interessante Einblicke in das Verhalten des tierischen Organismus bei der subakuten Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, wobei hervorzuheben ist, daß die mit den genannten Untersuchungen feststellbaren Veränderungen erst später als die Fermentsteigerungen ein eindeutiges Ausmaß erreichen, so daß gerade für die Beurteilung des Krankheitsbildes während der ersten Tage den Fermentuntersuchungen besondere Bedeutung beizumessen ist. Zwischen der Intensität der Tetrachlorkohlenstoffeinwirkung und der Höhe des Fermentspiegels besteht ein offensichtlicher Zusammenhang, so daß anzunehmen ist, daß der Anstieg der Serum-Fermente einen Hinweis auf das Ausmaß der eingetretenen Leberparenchymschädigung gibt.

Literatur

Ammon, R., u. W. Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine. Bd. 1: Fermente. Stuttgart 1959.

Baisch, C., u. K. Schreier: Untersuchungen zum Glykogenumsatz in der Leber normaler und tetrachlorkohlenstoffgeschädigter Ratten. Nuclear-Med. **1**, 182—193 (1959).

Börnig, H., K. Stade, H. Frunder u. G. Richter: Blutzucker-, Leberglykogen- und Leberglukose-Konzentrationen bei mit Tetrachlorkohlenstoff vergifteten Mäusen nach Glukosebelastung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **310**, 232—247 (1958).

Bruns, F.: Bestimmung und Eigenschaften der Serumaldolase. Biochem. Z. **325**, 156—162 (1954).

Büchner, F.: Die Bedeutung der Morphologie für die moderne Medizin. Dtsch. med. Wschr. **85**, 1665—1669 (1960).

Christie, G. S., and J. D. Judah: Mechanism of action of carbon tetrachloride on liver cells. Proc. roy. Soc. B **142**, 241—257 (1954).

Derobert, L.: Intoxications et maladies professionelles. Paris: Médicales Flammarion 1954.

Frunder, H., H. Börnig, G. Richter u. K. Stade: Die Stoffwechselveränderungen in der Leber 4—48 Std nach Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **307**, 161—175 (1957).

— W. Fischer u. H. Börnig: Die primären Stoffwechselveränderungen in der Leber nach Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **306**, 112—119 (1957).

Haschen, R.: Eine einfache photometrische Methode zur Bestimmung der Transaminaseaktivität im Serum. Z. ges. inn. Med. **14**, 225 (1959).

Heim, F., F. Leuschner u. A. Ott: Der Einfluß von Tetrachlorkohlenstoff auf die Ferment- und Coenzym A-Aktivität der Leber. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **229**, 360—365 (1956).

Hofmann, H. Th., u. H. Oettel: Die Leberfunktionsprüfung mit dem Bromsulphthaleintest als einfache Mikromethode. Ärztl. Wschr. **9**, 965—967 (1954).

Jacobs, A., u. G. Rosemann: Tödliche Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Arch. Toxikol. **16**, 233—236 (1957).

Knauff, H.: Über das Verhalten der freien Plasma-Aminosäuren bei experimentellen Leberschäden durch Tetrachlorkohlenstoff. Angew. Chem. **72**, 496 (1960).

Richter, G., H. Frunder u. H. Börnig: Das Verhalten von Nucleinsäuren und Lipoid-Phosphor in der Leber nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **310**, 249—256 (1958).

Sellers, E., R. You and C. Lucas: Lipotropic agents in liver damage produced by selenium or carbon tetrachloride. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **75**, 118—121 (1950).

Sibley, J. A., G. M. Higgins and G. A. Fleisher: Serum aldolase in experimental liver necrosis. Arch. Path. (Chicago) **59**, 712—716 (1955).

Stowell, R., and C. Lee: Histochemical studies on mouse liver after single of carbon tetrachloride. Arch. Path. (Chicago) **50**, 519—537 (1950).

Thorn, W.: Dynamik des Zellgeschehens. Dtsch. med. Wschr. **85**, 74—78 (1960).

Vincent, D., et A. Segonzac: Adaptation pratique de la méthode de hestrin au dosage de la pseudocholinesteráse sérique. Ann. Biol. clin. **16**, 227 (1958).

Widmann, H.: Akutes Nierenversagen und Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Dtsch. med. Wschr. **83**, 1611—1618 (1958).

Dipl.-Biol. Dorothea Töppich-Straub und Dr. med. Hans Minden
Berlin-Lichtenberg 4, Nöldnerstr. 40/42

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 18, 458—466 (1961)

Aus der Klinik und Poliklinik für Berufskrankheiten (Direktor: Prof. Dr. Thiele)
der Akademie für Sozialhygiene, Arbeitshygiene und ärztliche Fortbildung
Berlin-Lichtenberg

Untersuchungen über die Dupuytrensche Kontraktur bei Bierfahrern*

Von

G. Schröter und G. Schulz, Berlin

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 25. Februar 1961)

Das reiche Schrifttum über die Dupuytrensche Kontraktur (D.K.) und insbesondere über die Ätiologie dieser Krankheit könnte es müßig erscheinen lassen, sich noch einmal mit diesem Problem auseinanderzusetzen.

Wir wurden durch einen Begutachtungsfall angeregt, uns die Frage vorzulegen, ob die D.K. wirklich überwiegend anlagebedingt ist, oder ob nicht doch exogene Momente eine ins Gewicht fallende Rolle spielen oder oft sogar wesentlicher sind als die endogenen Faktoren, die ja ohne Zweifel von Bedeutung sind.

Die D.K. ist schon seit dem Altertum bekannt. In Deutschland veröffentlichte Platner, Anatom an der Universität Helmstedt, 1750 eine ausführliche Beschreibung des Krankheitsbildes, aber erst Dupuytren erkannte 1831, daß die D.K. eine Erkrankung der Palmaraponeurose ist. Viel seltenener wird gleichzeitig die Plantaraponeurose befallen und der Penis im Sinne der Induratio penis plastica.

80% aller Erkrankten sind Männer zwischen 50 und 70 Jahren. Am häufigsten manifestiert sich die D.K. am 4. und 5. Finger, wesentlich seltener sind der 1.—3. Finger befallen.

Anscheinend findet sich die Erkrankung bei den verschiedenen Rassen und in den verschiedenen Ländern unterschiedlich häufig. Nach amerikanischen Statistiken sollen etwa 13% aller Einwohner eine D.K. haben. In Deutschland dagegen nimmt man eine Häufigkeit von 2—3% an. Bei der schwarzen und gelben Rasse ist bisher äußerst selten eine D.K. beobachtet worden.

Das Durchschnittsalter der Erkrankten beträgt 55 Jahre. Aber auch bei Jugendlichen, der jüngste Patient war 15 Jahre alt, ist die D.K. beobachtet worden.

In Amerika fand man gleichzeitigen Befall von Hand und Fuß bei 3% der Erkrankten. Statistiken aus nordischen Ländern (Skoog) dagegen geben 18% an.

Makroskopisch lassen sich bei der D.K. strangartige derbe Züge in der Fascia plamaris nachweisen. Histologisch findet sich zunächst eine

* Herrn Prof. Dr. Holstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

zellreiche Bindegewebswucherung, die später in zellarmes fibröses Gewebe übergeht. Die elastischen Fasern entarten hyalin, und damit beginnt ein Schrumpfungsprozeß, der die bekannte Beugekontraktur der Finger bedingt. Schließlich können als Sekundärfolgen Schrumpfungen der Kapseln an den Fingergrundgelenken und Arthrosen der Gelenkeselbst auftreten.

Die Progredienz der Erkrankung bewegt sich in weiten Grenzen. In 6 Monaten kann das Krankheitsbild voll ausgeprägt sein, es können aber auch 30 Jahre vergehen, ehe der Endzustand erreicht ist. Zur Verständigung untereinander hat man das Krankheitsbild nach Ischin und Dieckmann in 3 Stadien eingeteilt. Das Stadium I bedeutet Verhärtung und Verdickung der Hohlhandfascie, beim Stadium II finden sich Knoten in der Fascie und im III. Stadium die Beugekontrakturen der Finger.

Bis heute ist die Genese der D.K. unklar. Viele Theorien über die Entstehung sind aufgestellt worden. Sie beweisen nur, daß man die eigentliche Ursache nicht kennt oder aber, daß eben viele Komponenten dazu beitragen, die D.K. entstehen zu lassen.

Maurer hat alle bisher angeschuldigten Ursachen in einer Übersicht zusammengestellt:

1. örtliche Infektion; 2. Fokalinfektion; 3. chronische Intoxikation; 4. chronische Infektionskrankheiten; 5. Wucherung atavistischer Muskeln; 6. Stoffwedhselkrankheiten; 7. hormonelle Störungen; 8. Lebercirrhose; 9. fibroplastische Diathese; 10. Epilepsie (langdauernde Therapie mit Luminal); 11. neurogene Ursachen, a) cerebral, b) myelogen, c) periphere Nervenläsionen; d) Störungen der sympathischen und parasympathischen Gefäßinnervationen; 12. Erbkrankheit; 13. Trauma, a) einmalig, b) chronisch (Beruf).

Die Ursachen sind anscheinend vielfältig.

Verfolgt man das reiche Schrifttum, so muß doch betont werden, daß die traumatische, die kongenitale und die neurogene Theorie immer besonders im Vordergrund gestanden haben. Bei der neurogenen Theorie ist besonders auf die sympaticotonen Ursachen aufmerksam gemacht worden, wobei Exner und Gutzeit den Veränderungen der Halswirbelsäule besondere Bedeutung zumessen und Beck der Erhöhung der vasomotorischen Erregbarkeit durch Arbeit mit Preßluftwerkzeugen.

In der Praxis stehen sich die Vertreter zweier Auffassungen gegenüber. Die einen halten von außen kommende Traumen, wobei auch sog. Mikrotraumen zu berücksichtigen sind, für wichtig bei der Entstehung der Erkrankung, die anderen leugnen die Bedeutung exogener Faktoren und halten sie für bedeutungslos.

Kohlmeyer, Ledderhose und Teleky messen dem einmaligen Trauma im Gefolge eines Unfalles oder einer chronischen sich summierenden Belastung der Handinnenfläche, wie sie in Form dauernder Insulte, durch Zerrung, Druck und Stoß bei bestimmten Berufsarbeitern vorkommen, eine große Bedeutung zu.

Niederland, Schroeder, Schnitzler, Ritter u. a. lehnen erbliche oder sonstige Einflüsse nicht ab, heben aber hervor, daß das Trauma in seinen verschiedenen Formen die entscheidende Rolle spielt. Niederland insbesondere hat

das Krankengut Telekys bearbeitet und Reihenuntersuchungen an 3 Berufsgruppen durchgeführt. Er untersuchte 1. Leute mit einer starken Inanspruchnahme der Hände, 2. Leute mit geringer oder mäßiger Inanspruchnahme der Hände und 3. Kofparbeiter.

Die erste Gruppe bestand aus Lüstrierern der Textilindustrie. Die entscheidende Belastung der Hände besteht darin, daß der Lüstrierer in einer 8 Std-Schicht 500 bis 600mal ein 25 kg Gewicht mit einer Hand anheben muß. Dieses Gewicht dient der Spannung der Garne. Niederland fand bei den Lüstrierern in 30,6% eine D.K., bei den Arbeitern der 2. Gruppe in 7,6% und bei den Kopfarbeitern in 2,7%. Niederland zieht aus seinen Ergebnissen den Schluß, daß die D.K. in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Folge von chronischen, sich wiederholenden Traumen der Handinnenfläche bei bestimmten Berufsarbeitern ist. Trotzdem wird die D.K. als Berufskrankheit in Deutschland im allgemeinen abgelehnt (Oehlecker, Sauerbruch, Gerritzen).

Beck, der mit großen Fleiß mehrere tausend Arbeiter der verschiedenen Berufsgruppen untersucht hat, kommt zu dem Schluß, daß die D.K. ein Leiden ist, das infolge einer erhöhten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems entsteht, wobei diese entweder schon angeboren ist oder erst im Laufe des Lebens erworben wird.

Die Erregbarkeit im Sinne einer Reizsteigerung im vegetativen Nervensystem kann nach seiner Meinung erworben werden durch bestimmte Gifte, wie Alkohol, Nicotin, Blei, Toxine usw. oder durch langdauernde Reizeinwirkungen auf den Körper, z. B. durch Erschütterungen oder durch lange, sich wiederholende Überbeanspruchung des Nervensystems, wie wir das bei Geistesarbeitern finden.

Beck fand bei Arbeitern mit Preßluftwerkzeugen eine Häufung der Erkrankung an D.K. Er führt das darauf zurück, daß die Arbeiter mit Preßluftwerkzeugen dauernden Erschütterungen ihrer oberen Gliedmaßen unterworfen sind, die nach Zahl und Dauer sehr lang anhaltend sind. Diese Erschütterungen der oberen Gliedmaßen wirken sehr lange nach. Das wird durch die Angaben der Arbeiter mit Preßluftwerkzeugen bestätigt, die immer wieder angeben, daß in der Ruhe und besonders nachts Schmerzen und Kribbeln in den Armen auftreten.

Beck fordert auf Grund seiner Untersuchungen die D.K. als Berufskrankheit bei Arbeitern mit Preßluftwerkzeugen anzuerkennen.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen sind die Befunde interessant, die Vigdortschik bei 2000 Arbeitern erheben konnte. Seine Erkrankungsziffern sind folgende:

106 Urbalarbeiter	0 %
540 Seiler	0,9%
464 Preßluftwerkzeugarbeiter	1,3%
98 Schlachthofarbeiter	2,0%
404 Bäcker	2,2%
265 Brauereiarbeiter	9,4%

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß auch er eine besondere Erkrankungshäufigkeit bei Brauereiarbeitern fand.

Von den Vertretern der traumatischen Entstehung wird immer wieder darauf hingewiesen, daß die arbeitende Bevölkerung überwiegt (Ritter). Das wird aber von Oehlecker u. a. geleugnet, die gleich große Zahlen bei Geistesarbeitern fanden. Schroeder hat auf die große Bedeutung der Erbfaktoren hingewiesen, seine Angaben werden von Krogius, Schnitzler, Deckner u. a. bestätigt.

Infolge der unterschiedlichen Ansichten über die Ursachen der D.K. wird diese als Berufskrankheit in Deutschland abgelehnt. In England dagegen gilt auf Grund einer umfassenden Untersuchung von etwa

15000 Arbeitern die D.K. als Berufskrankheit. In Holland ist die D.K. seit 1931 meldepflichtig, in der Sowjetunion besteht ebenfalls Meldepflicht, und außerdem wird die D. K. als Berufskrankheit anerkannt bei solchen Arbeitern, die in ihrem Beruf einer großen Druckbelastung der Handflächen ausgesetzt gewesen sind.

Bei unserem Begutachtungsfall handelte es sich um den 58jährigen Bierfahrer W., der seit 30 Jahren im Beruf stand und sich wegen einer D.K. einer Operation unterzogen hatte. Der Heilverlauf war durch das Hinzutreten einer Wundeiterung kompliziert, so daß das Endergebnis sehr schlecht war. Beide Hände waren durch Versteifung der Finger praktisch unbrauchbar. W. mußte seinen Beruf wechseln. Er konnte lediglich noch Pförtner- und Wächterdienste machen. Das bedeutete für ihn ein stark vermindertes Einkommen[1]. W. argumentierte in seiner Beschwerde nun folgendermaßen:

„Die Verkrümmung meiner Finger habe ich mir im Beruf zugezogen, ich habe mich deshalb operieren lassen. Die Folgen der Operation sind also mit in den Berufsschaden einzubeziehen." Im Laufe der Unterhaltung erzählte uns W., daß von 38 Bierfahrern seiner Brauerei etwa 8 ebenfalls die gleichen Veränderungen an den Händen hätten.

Diese hohe Erkrankungszahl schien uns zunächst wenig glaubhaft. Auf Grund einer langjährigen Praxis als Gutachter wissen wir, wie oft falsche Angaben gemacht werden. Deshalb entschlossen wir uns, die Kollegen des W. zu untersuchen. Das Ergebnis bestätigte ziemlich die Angaben. Die Brauerei beschäftigte 38 Bierfahrer. Bei 6 von diesen konnte eine einwandfrei D.K. nachgewiesen werden, das entspricht einer Erkrankungshäufigkeit von 15,6%. Alle 6 hatten Knoten und Strangbildungen in der Hohlhand mit mehr oder weniger ausgeprägter Streckhemmung eines oder mehrerer Finger. Sie wären nach Ischin und Dieckmann in das Stadium II einzureihen. Knötchenbildungen allein haben wir nicht berücksichtigt, da ja bei Schwerarbeitern fast regelmäßig Knötchen und Schwielenbildungen gefunden werden, ohne daß eine D.K. besteht.

Dieses Ergebnis erschien uns doch so bedeutungsvoll, daß wir uns daraufhin entschlossen, auch Bierfahrer der Berliner Brauereien zu untersuchen, um festzustellen, ob sich die in L. erhobenen Befunde auch bei den Berliner Bierfahrern bestätigen ließen.

Ausgehend von dieser Gruppe haben wir 284 Bierfahrer aus Berliner Brauereien untersucht. Die Gesamtzahl wurde in 3 Altersgruppen unterteilt.

Gruppe I 20. bis 39. Lebensjahr; Gruppe II 40. bis 49. Lebensjahr; Gruppe III ab 50. Lebensjahr (s. Tabelle und graphische Darstellung!)

Die Zahl der Berufsjahre schwankte in Gruppe I von $^1/_4$ bis 12 Jahren und betrug im Mittel 4,5 Jahre, in Gruppe II von $^1/_2$ bis 31 Jahre, im Mittel 7,5 Jahre und in Gruppe III von 1 bis 52 Jahren, im Mittel 16,7 Jahre.

[1] In einem Vorgutachten war die D.K. als anlagebedingt erklärt und demzufolge eine Entschädigung abgelehnt worden.

Es fanden sich 54 Fälle von D.K. Sie verteilten sich auf die einzelnen Gruppen wie folgt (Tabelle 1).

Die kürzeste berufliche Exposition, bei der eine D.K. beobachtet wurde, betrug 3 Jahre. Wir möchten besonders hervorheben, daß wir bei allen Probanden, die Fußsohlen und den Penis sorgfältig untersucht haben. Wir konnten in keinem Falle Veränderungen an den Fußsohlen und am Penis im Sinne der Induratio penis plastica feststellen.

Tabelle 1

	Zahl der untersuchten Fälle	Durchschnittsalter in Jahren	Durchschnittliche Berufsjahre	Anzahl der Fälle D.K. %
Gruppe I	102	28,1	4,47	2 = 1,9
Gruppe II	39	45,6	7,5	6 = 15,2
Gruppe III	153	56,9	16,7	46 = 32,2

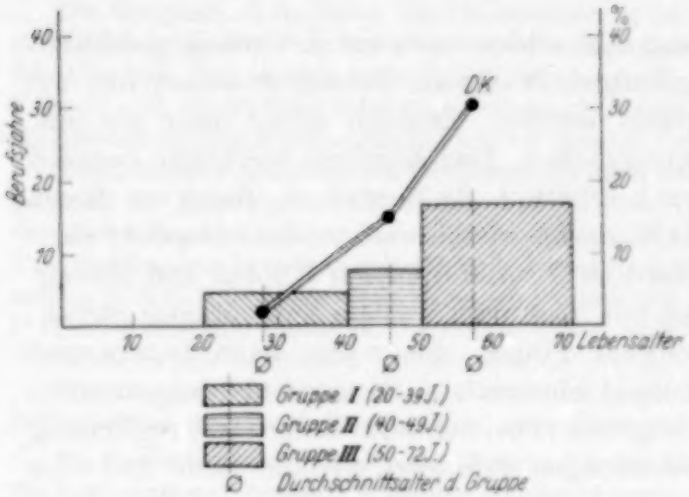

Abb. 1. Prozentuelle Häufigkeit der D. K. in den einzelnen Gruppen

Unsere Ergebnisse zeigen also, daß in den einzelnen Gruppen die D.K. sowohl zahlenmäßig als auch der Schwere nach zunimmt. Der Anstieg in den einzelnen Gruppen war natürlich zu erwarten, denn in früheren Untersuchungen, z. B. von Beck, Scholz, Baumgart u. a. war ja immer wieder darauf hingewiesen worden, daß im höheren Lebensalter und vor allem jenseits des 50. Lebensjahres besonders häufig eine D.K. gefunden wird. Dennoch scheint es uns bemerkenswert, daß bei unseren Bierfahrern in der Gruppe III jeder 3. (32,2%) eine D.K. hat. Beck fand dagegen bei seinen Untersuchten in der Gruppe über 40 Jahren als Höchstwert 7,9% und bei den Arbeitern, die mehr als 5 Jahre mit Preßluftwerkzeugen gearbeitet hatten, 5,82%.

Um zum Vergleich einen Einblick zu bekommen, wie häufig die D.K. in der männlichen Berliner Bevölkerung ist, haben wir in unserer Poliklinik die Hände von 573 Männern, die wegen aller möglichen Krankheiten und Unfälle zu uns kamen, besonders untersucht. Wir fanden bei 36 Männern eine D.K., das sind 6,52%. Das Durchschnittsalter der Untersuchten betrug 48 Jahre. 531 Männer waren Handarbeiter, 42 Geistesarbeiter. Bei den Geistesarbeitern ließ sich eine D.K. nicht nachweisen. 33 Fälle von D.K. mußten in das Stadium I—II und nur 3 in das Stadium III eingereiht werden.

Da bei diesen Fällen alle Altersgruppen vertreten waren, erschien uns trotz des hohen Durchschnittsalters diese Personengruppe nicht besonders gut geeignet zum Vergleich mit den Bierfahrern. Es wurde deshalb in einer weiteren Untersuchung nur die Altersgruppe III (ab 50. Lebensjahr) berücksichtigt. Diese Untersuchung wurde in einem größeren Berliner Montagebetrieb und in 4 Alters- und Pflegeheimen Berlins durchgeführt. Es wurden insgesamt 379 Personen untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 73,4 Jahre (der Jüngste war 50 und der Älteste 92 Jahre alt). Insgesamt fand sich in 36 Fällen eine D.K. Das entspricht 9,5%.

Die Gesamtzahl verteilt sich auf die einzelnen Berufsgruppen wie folgt (Tabelle 2):

Tabelle 2

	Anzahl der Personen	Anzahl der Fälle an D.K.
1. Schlosser, Werkzeugmacher, Maschinenbauer, Dreher, Elektriker, Klempner, Rohrleger, Schmiede	105	7
2. Gastwirte, Kellner und Kaufmannsgewerbe	31	1
3. Tischler, Zimmerleute, Tapezierer, Polsterer, Stellmacher	39	5
4. Maurer, Former, Bauarbeiter, Ofensetzer und Bildhauer	39	3
5. Landarbeiter, Gärtner, Kutscher	19	3
6. Maler	7	—
7. Fleischer	8	2
8. Schuster, Sattler	6	2
9. Bäcker, Müller	9	3
10. Schneider, Friseure	12	1
11. Büroangestellte (Bürotätigkeiten aller Art)	57	2
12. Buchdrucker und -binder	5	—
13. Sonstige (alle Berufe, die sich oben nicht eingliedern lassen und vorwiegend eine Belastung der Hände beinhalten)	42	7

Man könnte uns nun entgegenhalten, daß die Zahl der von uns Untersuchten zu klein ist, um bindende Schlüsse ziehen zu können. Um diesem Einwand zu begegnen, haben wir unsere Ergebnisse nach dem U-Test und der Chi-Quadrat-Methode durchrechnen lassen. Die Berechnungen hatten das Ergebnis, daß die errechneten Werte den Tabellenwert erheblich überschreiten. Wir fanden eine statistische Signifikanz mit weniger als 0,1% Irrtumswahrscheinlichkeit[1].

Berücksichtigen wir nun die wichtigsten Theorien der Entstehung der D.K., dann müssen wir hervorheben, daß die Handflächen eines Bierfahrers dauernd einer großen Druckbelastung ausgesetzt sind. Ein Bierkasten wiegt 45—60 Pfund. Täglich müssen hunderte solcher Bierkästen angefaßt, aufgehoben und getragen werden. Erschwerend kommt

[1] Die Berechnungen machte Herr Dr. Öhmisch, Mathematiker der Akademie. Wir möchten ihm dafür unseren herzlichen Dank sagen.

hinzu, daß die Kästen fast durchweg relativ dünne Eisengriffe haben, die geradezu in die Hand einschneiden. Wir finden also bei den Bierfahrern ausgesprochen die Verhältnisse, die in der Sowjetunion als Voraussetzung zur Anerkennung der D.K. als Berufskrankheit gefordert werden.

Die 2. Theorie, daß die D.K. durch eine erhöhte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems entsteht, ist für unsere Probanden sicherlich nicht von entscheidender Bedeutung; denn die Bierfahrer sind fast durchweg große schwere Typen, die in keiner Weise besonders sensibel sind. Der Arbeitsvorgang geschieht auch ohne jede Hast. Das Transportieren der Kästen bedeutet einen ziemlichen Kraftaufwand, so daß zwangsläufig jede Hast vermieden werden muß und notwendige Ruhepausen eingelegt werden müssen.

Die 3. Theorie, daß Gifte, wie Alkohol usw. entscheidend sind, muß diskutiert werden; denn im allgemeinen glaubt man ja, daß der Bierkonsum eines Bierfahrers beträchtlich ist. Wir haben deshalb genaue Erhebungen bei den Braumeistern der Berliner Brauereien durchgeführt.

Jeder Bierfahrer bekommt täglich 1 Liter Haustrunk (normales Bier), darüber hinaus kann man annehmen, daß im Durchschnitt noch zusätzlich $^1/_2$ Liter Bier getrunken wird, insgesamt $1^1/_2$ Liter.

Das Bier hat im Durchschnitt einen Alkoholgehalt von 3%, d. h. also, ein Bierfahrer nimmt täglich 45 ml Alkohol zu sich. Diese Mengen sind wahrscheinlich noch zu hoch geschätzt; denn durch die strengen Verkehrsvorschriften — die Bierfahrer sind zugleich Fahrer oder Beifahrer des Wagens — wird heute oder schon seit Kriegsende wesentlich weniger Bier getrunken. Nimmt man aber an, daß täglich 45 ml Alkohol eingenommen werden, dann muß man doch bedenken, daß bei der schweren Muskelarbeit der Alkohol wieder schnell verbrannt wird und sicherlich Schäden durch Kumulation nicht sehr wahrscheinlich sind. Die Wirkungsweise des Alkohols müßte man sich ja auch so denken, daß er über das Nervensystem einwirkt. Wie ich schon weiter oben ausgeführt habe, konnten wir keine Befunde erheben, die das Vorliegen einer erhöhten Erregbarkeit des Nervensystems wahrscheinlich machten.

Die 4. Theorie, daß Veränderungen der Halswirbelsäule (HWS) das Entscheidende für das Zustandekommen der D.K. sind, haben wir ebenfalls berücksichtigt. Von einer Röntgenuntersuchung der HWS haben wir abgesehen; denn in der entscheidenden Gruppe über 50 Jahren mußten wir nach allgemeinen klinischen Erfahrungen erwarten, daß die HWS praktisch in allen Fällen Veränderungen im Sinne der Osteochondrose und Spondylose zeigt. Wir glaubten, daß es nützlicher sei, in der Anamnese nach Beschwerden im Sinne des Schulterarmsyndroms zu forschen und klinisch auf Verspannungen der Muskulatur der Schulter und des Nackens zu fahnden.

In wenigen Fällen wurden solche Beschwerden angegeben. Wir hatten den Eindruck, daß die Bierfahrer relativ selten solche Beschwerden haben, wenn wir an unser sonstiges Krankengut denken.

Die bei den von uns untersuchten 284 Bierfahrern erhobenen Befunde legen den Schluß nahe, daß eine starke Druckbelastung der Hohlhand das Entstehen einer D.K. begünstigt. Es muß jeder Fall von D.K. individuell geprüft werden, ob die endo- oder exogenen Schäden entscheidend sind.

Für die Begutachtung der D.K. ergibt sich daraus, daß eine individuelle Prüfung jedes Einzelfalles unerläßlich ist. Unsere Ergebnisse machen es auch nötig, daß versicherungsrechtliche Schlüsse gezogen werden und daß zumindest dann, wenn eine starke Druckbelastung der Handflächen stattgefunden hat, eine richtunggebende Verschlimmerung eines anlagebedingten Leidens als Berufskrankheit zu fordern ist.

Es wäre auch nötig, den Wortlaut der Verordnungen über Berufskrankheiten zu überarbeiten, da bisher nur von Erkrankungen der Sehnen gesprochen wird, die Aponeurosis plamaris aber genau genommen keine Sehne ist.

Literatur

Beck, W.: Untersuchungen über die Häufigkeit der Dupuytrenschen Kontraktur. Mschr. Unfallheilk. **57**, 69 (1954).

Böhler, J.: Die Fingerknöchelpolster, eine Sonderform der Dupuytrenschen Kontraktur. Chirurg **28**, 218 (1957).

Brüne, W.: Die Dupuytrensche Fascienkontraktur als zahnärztliche Berufskrankheit. Dtsch. zahnärztl. Z. **8**, 306 (1953).

Deckner, K.: Dupuytrensche Kontraktur. Zbl. Chir. **64**, 119 (1937).

— Die Dupuytrensche Kontraktur als Beispiel für das Zusammenwirken von Erbanlage und Umwelt für die Ausbildung eines variablen Merkmals. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **22**, 734 (1939).

Exner, G.: Wie kann der „Dupuytren" erfolgreich behandelt werden. Münch. med. Wschr. **92**, 262 (1950).

— Über die Tuberkulose der Aponeurosis palmaris unter dem Bilde der Dupuytrenschen Fingerkontraktur. Wien. klin. Wschr. **34**, 252 (1921).

Felix, W.: Über eine ungewöhnliche symmetrisch fortschreitende Kontraktur der Finger. Zbl. Chir. **78**, 1122 (1953).

Gordon, S.: Dupuytren's contracture: the significance of various factors in its etiology. Ann. Surg. **140**, 683 (1954).

Gerritzen, H.: Operationserfolge der Dupuytrenschen Kontraktur unter Berücksichtigung der unfallweisen Entstehung. Zbl. Chir. **63**, 161 (1936).

Gutzeit, K.: Rheumatische und trophoneurotische Krankheitsbilder im Rahmen der vertrebalen Symptomatik. Medizinische **40**, 1343 (1954).

Hamann, H.: Induratio penis plastica, Dupuytrensche Fingerkontraktur und Keloid in ihren Beziehungen zueinander und die Frage der Erbbedingtheit dieser Krankheitszustände. Diss. Breslau 1938.

Hellner, H.: Fingerkontrakturen bei Melkerinnen. Zbl. Chir. **60**, 2216 (1933).

Herzog, E. G.: The aetiology of Dupuytren's contracture. Lancet **1951**, 1305.

Hilbers, B.: Ein Beitrag zur Dupuytrenschen Kontraktur. Med. Klin. **50**, 484 (1955).

Hohmann, G.: Zur orthopädischen Behandlung der Dupuytrenschen Fingerkontraktur. Münch. med. Wschr. **51**, 2088 (1936).
— Die Dupuytrensche Palmarfascienkontraktur. In: Arm und Hand, ihre Erkrankungen und deren Behandlung. München 1949.
Iselin, M.: Maladie de Dupuytren. Concours Médical **76**, 4425 (1954).
— Les formes de la maladie de Dupuytren. Concours méd. **77**, 4769 (1955).
—, et G. D. Dieckmann: Traitement de maladie de Dupuytren par plastic en totale. Presse méd. **59**, 1394 (1951).
— — Notre expérience du traitement de la maladie de Dupuytren. Praxis **40**, 571 (1951).
Koelsch, F.: Handbuch der Berufskrankheiten. Jena 1959.
Kohlmayer, H.: Zur Frage der traumatischen Entstehung der Dupuytrenschen Fingerkontraktur. Zbl. Chir. **62**, 1928 (1935).
Krogius, A.: Neue Gesichtspunkte zur Ätiologie der Dupuytrenschen Kontraktur. Zbl. Chir. **47**, 914 (1920).
— Studien und Betrachtungen über die Pathogenese der Dupuytrenschen Fingerkontraktur. Zbl. Chir. **67** (1940).
Ledderhose, H.: Zur Pathologie der Aponeurose des Fußes und der Hand. Langenbecks Arch. klin. Chir. **55**, 694 (1897).
Maurer, G.: Über die Dupuytrensche Kontraktur. Dtsch. Z. Chir. **246** (1936).
Niederland, W.: Dupuytrensche Kontraktur und Beruf. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **3**, 23 (1932).
— Zur Frage der Dupuytrenschen Fingerkontraktur. Zbl. Chir. **62**, 2238 (1935).
— Dupuytrensche Fingerkontraktur als Unfallfolge. Med. Klin. **18**, 1 (1933).
— Dupuytrensche Kontraktur und Beruf. Med. Welt **4**, 1 (1933).
Oehlecker, F.: Über die Dupuytrensche Fingerkontraktur. Zbl. Chir. **58**, 2121 (1931).
Padovani, O., u. G. Lord: Arthroses cervicales et maladie de Dupuytren. Parixs **41**, 589 (1952).
Riniker, P.: Zur Pathogenese der Dupuytrenschen Kontraktur. Schweiz. Z. allg. Path. **17**, 751 (1954).
Ritter, E.: Zur Genese der Dupuytrenschen Fingerkontraktur. Zbl. Chir. **79**, 331 (1954).
Sauerbruch, F.: Diskussion zu Niederland. Zbl. Chir. **60**, 988 (1933).
Skoog, T.: Dupuytren's contracture. Postgrad. Med. **21**, 91 (1957).
— Dupuytrens contraction. Acta chir. scand. **96**, 139 (1948).
Schröder, C. H.: Der Erbgang der Dupuytrenschen Kontraktur. Zbl. Chir. **61**, 1193 (1934).
— Dupuytrensche Kontraktur und Trauma. 9. Jahrestagg. Dtsch. Ges. Unfallheilk. 12. u. 13. 10. 1934. Arch. orthop. Unfall-Chir. **35** (1934).
Schnitzler, O.: Bedeutung von Berufs- und Sportschäden bei Morbus Dupuytren. Münch. med. Wschr. **82**, 248 (1935).
Scholz, O.: Zur Entstehung der Dupuytrenschen Kontraktur. Zbl. Chir. **78**, 114 (1953).
Teleky, L.: Dupuytren's contraction as an occuptional Disease. J. industr. Hyg. **21**, 233 (1939).
Vigdortschik, N. A.: Zit. nach K. Deckner, Die Dupuytrensche Kontraktur als Beispiel für das Zusammenwirken von Erbanlage und Umwelt usw. Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre **22**, 734 (1939).

Dr. G. Schröter, Berlin-Lichtenberg, Nöldnerstr. 40—42
Chirurgische Abteilung der Klinik für Berufskrankheiten

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band-, Seiten- und Jahreszahl. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereitzuhalten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungs- und Präparationsmethoden

Von Dr. Ludwig Reimer,
Dozent für Physik an der Universität Münster i. W.

Mit 135 Abbildungen und 20 Bildtafeln. VIII, 300 Seiten Gr.-8°. 1959.
Ganzleinen DM 58,—

INHALTSÜBERSICHT

A. Untersuchungsmethoden. Elektronenoptische Grundlagen des Durchstrahlungsmikroskopes. Andere Abbildungsverfahren. Messung wichtiger optischer Konstanten. Stereoabbildungen. Entstehung des Bildkontrastes. Elektronenbeugung. Scheinstrukturen durch Interferenzeffekte. Präparatveränderungen unter Elektronenbeschuß. Bildaufzeichnung und Intensitätsmessungen.

B. Präparationsmethoden. Objektblenden und Trägernetze. Herstellung und Eigenschaften von Trägerfolien. Grundlagen der Hochvakuum- und Aufdampftechnik. Oberflächenabdrücke. Schrägbeschattung. Zielpräparation. Herstellung durchstrahlbarer Metallfolien. Anorganische disperse Systeme. Organische disperse Systeme. Fixierung und Kontrastierung. Gefriertrocknung. Entwässerung und Einbettung. Ultramikrotomie · Bezugsquellen für apparative und präparative Hilfsmittel · Literatur zu jedem Paragraphen · Bildanhang · Sachverzeichnis.

AUS DEN BESPRECHUNGEN

„In diesem Standardwerk der modernen Elektronenmikroskopie hat der Autor eine große, neue und für viele noch unbekannte Forschungsrichtung in einer alles umfassenden Übersichtlichkeit dargestellt, wie sie bisher noch nie angestrebt wurde. Das reich illustrierte Werk verbindet in sehr glücklicher Weise die theoretischen Grundlagen der Elektronenmikroskopie und Präparationstechnik mit der praktischen Anwendung und vermag sowohl in der Übersicht als auch in der Vielfalt der Einzelheiten, die entweder direkt beschrieben werden oder durch das sehr ausführliche Literaturverzeichnis leicht zugänglich sind, als Einführung, als Lehrbuch und auch als Handbuch zu dienen. Nicht nur für den Naturwissenschaftler, sei er Physiker, Mineraloge, Metallurg, Chemiker, Biologe oder Mediziner, ist das Werk durch die Vielzahl der aufgezeigten Anwendungsmöglichkeiten der Elektronenmikroskopie eine Fundgrube, es läßt durch seine einfache, klare und lebendige Darstellung, wie in den sublichtmikroskopischen Bereich eingedrungen wird, auch den Laien vergessen, daß er ein wissenschaftliches Lehrbuch liest."

Schweizer Archiv für angewandte Wissenschaft und Technik

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg
Printed in Germany